

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis de la capacidad discriminativa de distintas variables
obtenidas mediante pentacam y SD-OCT cirrus para el
glaucoma.**

Estudio de casos y controles

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuela España Contreras

Directores

Luis Jáñez Escalada
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Enrique Miguel Santos Bueso

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL



**ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA
DE DISTINTAS VARIABLES OBTENIDAS
MEDIANTE PENTACAM Y SD-OCT CIRRUS PARA
EL GLAUCOMA.**

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Manuela España Contreras

Directores:

Dr. Luis Jáñez Escalada

Dr. Federico Sáenz- Francés San Baldomero

Dr. Enrique Miguel Santos Bueso

Madrid, 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Manuela España Contreras,
estudiante en el Programa de Doctorado Ciencias de la Visión,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE DISTINTAS VARIABLES OBTENIDAS MEDIANTE
PENTACAM Y SD-OCT CIRRUS PARA EL GLAUCOMA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

y dirigida por: Dr. Luis Jáñez Escalada, Dr. Federico Sáenz-Francés San Baldomero y
Dr. Enrique Miguel Santos Bueso

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 10 de julio de 2019

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Debo empezar dando las gracias a mi querido amigo el Doctor Enrique Santos Bueso, ya que de no ser por él, no me habría embarcado en esta empresa, y gracias a su apoyo constante, es principal responsable de que este trabajo vea la luz. Y es que, todo el que conoce a Enrique, sabe que es imposible no dejarse contagiar por su entusiasmo, como es imposible no quererle.

Gracias a él he tenido la ocasión de contar con mis otros dos directores de lujo. Gracias al Profesor D. Luis Jáñez por aceptar ser mi tutor y por la confianza depositada en mí, y gracias al Doctor Federico Sáenz-Francés San Baldomero, por sus sabios consejos desde el planteamiento inicial de este trabajo, y por su absoluta disponibilidad a pesar de su apretada agenda.

Gracias al Doctor Enrique de Ramón, por su inestimable ayuda en la elaboración y comprensión de los datos estadísticos, ya que posee la capacidad de hacer fácil lo complicado, como solo las personas muy inteligentes saben hacer.

Gracias de todo corazón al Prof. D. Julián García Sánchez y a la Dra. Josefa María Vinuesa Silva por sus doctas aportaciones, y por el apoyo y ánimos infundidos durante todo este tiempo.

Quiero dar las gracias también a todos los compañeros de mi Servicio, especialmente a los Dres. Cristina Martínez de Velasco, Javier Beltrán y Miguel Ángel Almendro, integrantes de la Unidad de Glaucoma, que han colaborado en el reclutamiento de pacientes de forma

entusiasta, a pesar de sus interminables jornadas laborales. Muchas gracias también a la Dra. Marina Rodríguez Calvo de Mora, por su ayuda con el inglés y sus consejos de experta a pesar de su juventud, y a las Dras. Julia Escudero y Carmen Alba por ayudarme en este proyecto.

Igualmente, quiero expresar mi gratitud infinita para el maravilloso equipo de enfermería de mi Servicio, algunas ya jubiladas cuando escribo estas líneas, que hacen nuestro día a día mucho más fácil, y que han colaborado muchas de ellas, de forma absolutamente generosa, en la realización de las pruebas de este estudio, lo cual ha supuesto una carga extra de trabajo en su día a día, ya de por sí extenuante. Gracias por vuestra colaboración, mis queridas M. Gracia Martínez, M. José Guarino, Reme Lozano, M. Carmen Martínez, M. Carmen Burgos, Conchi Gordillo, Toñi Muñoz, M. Ángeles Reyes, Ana Bravo, Marisol González, M. Carmen Manteca, Mercedes Manzanares

Muchas gracias a mi queridísima Rocío Bordallo Aragón, mi médico de Urgencias favorita, por ir a “cazar” controles por el hospital, agradecimiento que hago extensivo a toda su familia, que considero también mi familia “adoptiva”.

Gracias a todos los pacientes, de los que aprendo cada día, y son el motivo que me impulsa a querer saber más, y especialmente doy las gracias a los que de forma generosa han participado en este estudio.

Gracias todos los que, de forma indirecta, pero no menos importante, han hecho posible que este proyecto llegue a buen puerto, por arroparme y animarme en los momentos de bloqueo. Gracias a mis amigos, por no tener en cuenta los “café” que les he escatimado. Gracias a toda mi familia por todo su amor; a mis queridísimos hermanos y cuñados, Pilar, Antonio, Jesús y Bea, por ser como son y estar siempre ahí. A mis sobrinos, Antonio, Jesús, Lucía,

Blanca e Iñigo, que me recuerdan cada día el compromiso de trabajar por un mundo mejor. Gracias infinitas a mis padres, Antonio y Manolita, por ser los responsables de lo mejor que hay en mí. Y gracias a Alfonso, por su apoyo incondicional, por ser mi maestro en tantas cosas y por creer siempre en mí.

Gracias en definitiva, a todos los que con su participación directa o indirecta, nombrados o no en estas líneas, pero en mi corazón, me han dado su confianza, su apoyo y su amor. Gracias.

A todos ellos va dedicado este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE	i
RESUMEN	1
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	8
I.- EL GLAUCOMA	13
Ia.- Concepto de glaucoma	13
Ib.- Importancia del diagnóstico precoz	15
Ic.- Epidemiología y factores de riesgo conocidos	16
II.- VALORACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL GLAUCOMA	20
IIa.- Cambios morfológicos/estructurales:	21
IIaa.- La tomografía de coherencia óptica (OCT)	22
1.- Principios básicos	22
2.- Base de datos normativos	24
3.- Artefactos	27
4.- Utilidad en el glaucoma	31
5.- Capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar	32
6.- La cabeza del nervio óptico	33
7.- Análisis de células ganglionares macular	35
8.- Capacidad discriminativa de OCT y grado de glaucoma	37
IIb.- Cambios funcionales:	39
La perimetría automática estándar	40
IIc.- La presión intraocular	41
1.- Importancia de la PIO en el diagnóstico del glaucoma	42
2.- Medición de la PIO	43

Id.- La córnea	48
1.- Recuerdo anatómico básico	48
2.- Importancia del grosor corneal en el glaucoma	50
3.- Tratamiento antiglaucomatoso y grosor corneal central	54
4.- Aspectos genéticos	55
5.- Determinación del grosor corneal central: Pentacam	55
6.- Variabilidad del grosor corneal central	57
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	59
I.- JUSTIFICACIÓN	59
II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	61
III.- OBJETIVOS:	62
IIIa.- Objetivo principal	62
IIIb.- Objetivos secundarios	62
MATERIAL Y MÉTODOS	64
I.- DISEÑO Y ASPECTOS ÉTICOS	64
Ia.- Diseño	64
Ib.- Aspectos éticos	65
II.- POBLACIÓN EN ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN	66
IIa.- Población en estudio	66
IIb.- Criterios de inclusión	66
1.- Grupo control	66
2.- Grupo casos: pacientes con la patología en estudio	67
IIc.- Criterios de exclusión	69
1.- Para pacientes con glaucoma	69
2.- Criterios de exclusión generales	69
III.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO	70
IV.- GENERACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO	71
IVa.- Variables obtenidas con Pentacam	71
IVb.- Variables obtenidas con SD-OCT Cirrus	72
1.- Variables cuantitativas	72
a) Variables de la CNO	72
b) Variables de la CFNRp	72

c) Variables del ACG macular	72
2.- Variables cualitativas	73
V.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
RESULTADOS	81
I.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO	81
II.- ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	90
IIa.- Variables cuantitativas	91
1.- Variables Pentacam	91
2.- Variables SD-OCT Cirrus	91
IIb.- Variables SD-OCT Cirrus cualitativas	94
IIc.- Otras variables	106
III.- CURVAS ROC	108
IIIa.- Coordenadas de las curvas ROC cuantitativas	124
IV.- CORRELACIONES	126
IVa.- Correlaciones entre variables Pentacam y variables SD-OCT Cirrus	126
1.- Correlación GCC ápex, GCMF y volumen corneal con área de disco	126
2.- Correlación GCC ápex con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm	127
3.- Correlación volumen corneal con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm	128
IVb.- Correlación área de disco con otros parámetros tomográficos	128
1.- Correlación área de disco y grosor promedio CFNRp	128
2.- Correlación área de disco con los demás parámetros CNO	130
IVc.- Correlación entre variables SD-OCT Cirrus cuantitativas y cualitativas	132
V.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍATICA ENTRE VARIANTES	146

DISCUSIÓN	153
I.- VARIABLES OBTENIDAS MEDIANTE PENTACAM	153
Ia.- Grosor corneal central y glaucoma	153
Ib.- Volumen corneal y glaucoma	157
Ic.- Profundidad de la cámara anterior y glaucoma	157
II.- VARIABLES OBTENIDAS MEDIANTE SD-OCT CIRRUS	158
IIa.- Análisis de la CFNRp y glaucoma	161
IIb.- Análisis de la CNO y glaucoma	166
IIc.- Análisis de células ganglionares maculares y glaucoma	172
IId.- Variables tomográficas cualitativas y glaucoma	176
III.- RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS CORNEALES Y PARÁMETROS DE LA CNO	180
IIIa.- Relación parámetros corneales y parámetros CNO	180
IIIb.- Relación parámetros corneales y grosor promedio CFNRp	182
IV.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO	183
V.- FORTALEZAS DE NUESTRO ESTUDIO	184
CONCLUSIONES	185
BIBLIOGRAFÍA	187
ANEXOS	200
- TABLAS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE PARA VALORAR EL EFECTO DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE LAS MEDIDAS	200
- TABLAS DE COORDENADAS DE LAS CURVAS ROC DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS CUANTITATIVAS	211
- CONSENTIMIENTO INFORMADO	234
- INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA	235
- ÍNDICE DE FIGURAS	236
- ÍNDICE DE TABLAS	239
- ABREVIATURAS	246

RESUMEN

Introducción: el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) puede causar deterioro importante de la visión e incluso ceguera, y su diagnóstico precoz es prioritario para evitarlo, pero actualmente no existe un método diagnóstico único e infalible. La presión intraocular (PIO) se ha mostrado ineficaz como método de cribado. El grosor corneal central (GCC) es un factor de riesgo en pacientes con hipertensión ocular (HTO), aunque no está aclarada su influencia en pacientes con PIO dentro del rango normal. El diagnóstico precoz del GPAA se basa en detectar cambios estructurales antes de que aparezca deterioro funcional. La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es una modalidad de imagen no invasiva que permite el análisis estructural automatizado de la retina y nervio óptico, con medidas de probada reproducibilidad; sin embargo, sus resultados no son patognomónicos y el cada vez mayor número de parámetros de OCT para el manejo del glaucoma, puede dificultar la integración de los datos. Hay datos que sugieren que combinando el análisis estructural de córnea con el de estructuras medidas por OCT se puede mejorar la capacidad diagnóstica para el GPAA, pero los estudios al respecto son contradictorios.

Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos: partimos de la hipótesis de que el GCC está relacionado con la presencia de glaucoma, y que el mejor parámetro con SD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) para el diagnóstico de glaucoma es el espesor promedio de la capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar (CFNRp). Los objetivos de este estudio fueron analizar y comparar la capacidad discriminativa entre sujetos sanos y con glaucoma, en nuestro medio, de diversas variables obtenidas con SD-OCT Cirrus (área del anillo, área de disco, proporción copa/disco promedio, proporción copa/disco vertical, volumen de la copa, espesor promedio de la CFNRp, espesor de los cuadrantes superior e inferior de la

CFNRp y de los sectores temporal superior e inferior, espesor promedio del análisis de células ganglionares, así como espesor mínimo y espesor de los sectores temporal superior e inferior), y con Pentacam (Oculus Systems, Wetzlar, Germany) (GCC en el ápex, GCC en el centro de la pupila y grosor corneal mas fino, profundidad de la cámara anterior y volumen corneal). De las variables SD-OCT Cirrus, se analizaron variables cuantitativas (medidas directas) y cualitativas (categorización según la base de datos normativos del tomógrafo). Como objetivos secundarios, se analizaron las relaciones entre variables Pentacam y SD-OCT Cirrus, así como la relación del área de disco con parámetros corneales y otras variables tomográficas.

Material y métodos: se trata de un estudio de corte transversal, en el que se incluyeron 30 sujetos con GPAA reclutados de la Unidad de Glaucoma del Hospital Regional Universitario de Málaga, y 31 voluntarios sanos, todos caucasianos. Se incluyó un solo ojo por participante. El protocolo del estudio se hizo cumpliendo con los criterios de la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado firmado de todos los participantes. Los pacientes con GPAA, debían reunir los siguientes criterios: cabeza del nervio óptico con evidencia de daño glaucomatoso, déficit campimétrico glaucomatoso presente en al menos dos campos visuales, y presentar un ángulo abierto en la gonioscopia, sin signos de glaucoma secundario. Los controles sanos debían tener un campo visual normal, PIO ≤ 21 mm Hg, y apariencia de la CNO no glaucomatosa. Los criterios generales de exclusión fueron: defecto refractivo mayor de 5 dioptrías esféricas, o 3 o más dioptrías de astigmatismo, agudeza visual peor de 0,1 logMAR, campimetría u OCT de baja calidad, historia de enfermedad neurooftalmológica, opacidades corneales o de cristalino que impidieran una adecuada visualización de la papila u obtención de las medidas, alteraciones en la morfología de la CNO, retinopatía que afectase a las mediciones de la OCT, o cirugías oculares previas. A todos los pacientes se les realizó una Pentacam, y los protocolos de CFNRp y Cabeza de

Nervio Óptico (CNO) así como Análisis de Células Ganglionares (ACG), de SD-OCT Cirrus. Se determinó el área bajo la curva ROC. Se aplicó una correlación de Pearson o de Spearman para evaluar la fuerza de asociación entre las diferentes variables a correlacionar. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante entre distintos grupos de variables para valorar la influencia de la edad y el sexo en la asociación entre las diferentes mediciones y la presencia de glaucoma. La significación exigida en nuestro estudio fue de $p < 0,001$.

Resultados más relevantes: ninguna de las variables Pentacam tuvo $p < 0,001$. De las variables SD-OCT Cirrus todas mostraron significación estadística ($p < 0,0001$), salvo el área de disco. La variable que presentaba mejor curva ROC fue el área de borde del anillo (AUROC 0,959, 95% intervalo de confianza –IC–: 0,916-1), en tanto que de las cualitativas, la mejor curva ROC correspondía al espesor de la CFNRp promedio (AUROC 0,906, IC: 0,823-0,990). No se encontró correlación entre el área de disco y las variables Pentacam GCC ápex, GCC más fino y volumen corneal, ni con las tomográficas grosor promedio CFNRp, área del anillo, proporción copa/disco vertical ni volumen de copa. Tampoco se encontró correlación entre GCC ápex con los parámetros Cirrus grosor promedio CFNRp, área del anillo, grosor mínimo ACGm, ni entre estas y el volumen corneal. En el análisis de regresión logística multivariante por estructuras, las mejores variables tomográficas de cada grupo fueron el área del anillo y la proporción copa/disco vertical del análisis de la CNO, con una odds ratio (OR) de 0,000 y 2350590,846 respectivamente; en el grupo de variables de CFNRp, el grosor promedio (OR de 0,829), y en el del ACG, el grosor mínimo (OR: 0,500).

Discusión: En nuestro estudio, al ser la HTO criterio de exclusión entre los controles sanos, quedaron fuera pacientes con córneas gruesas y PIO > 21 mm Hg pero sin glaucoma, lo que puede explicar, entre otras causas, la falta de correlación encontrada entre GCC y glaucoma.

De acuerdo con la mayoría de estudios con SD-OCT Cirrus, los mejores parámetros fueron el espesor promedio, el área de anillo, la proporción copa/disco vertical y el grosor mínimo del ACG. Atendiendo a las variables cuantitativas, el área del anillo resultó ser el parámetro más determinante en cuanto a riesgo de glaucoma. De las variables cualitativas, el grosor promedio de la CFNRp fue el más discriminante, seguido del grosor mínimo del ACG.

Conclusiones: ninguna de las variables corneales mostraron capacidad discriminativa entre sanos y glaucoma en nuestro estudio. No se encontró correlación significativa entre el área de disco con GCC, área del anillo, ni espesor promedio. La mejor variable cuantitativa fue el área de anillo y la cualitativa el espesor promedio de CFNRp.

ABSTRACT

Introduction: Primary open angle glaucoma (POAG) is a leading cause of visual impairment and blindness worldwide. Early diagnosis is key to avoid visual complications, but a single, 100%-reliable, gold-standard diagnostic test is not currently available. Intraocular pressure (IOP) has not proved to be useful as a screening test. Central corneal thickness (CCT) is a well-known risk factor for patients with ocular hypertension (OH), but its influence in patients with normal values of IOP is not clear. Early diagnosis of POAG is based in the detection of ocular structural changes before the advent of visual functional impairment. Spectral domain optic coherence tomography (SD-OCT) provides a non-invasive, automated and quantitative method to accurately assess the structural organization of the retina and optic nerve. However, the outcomes are non-pathognomonic. Moreover, the large number of glaucoma-related parameters yielded by the SD-OCT can hinder the integration of the data. There is growing evidence showing that the combination of the structural analysis of the cornea and SD-OCT measurements can improve the POAG diagnosis.

Hypothesis and objectives of the study: The initial hypothesis of the study are: a) CCT measurements are related to POAG; and b) the best parameter with SD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) for POAG diagnosis is the average retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. The objectives of the study were the analysis of the discrimination capability between healthy subjects and patients with POAG of variables obtained with SD-OCT Cirrus (rim disc area, disc area, average and vertical cup to disc ratio, cup volume, average, superior and inferior quadrants RNFL thickness, average, minimum, superior and inferior sector ganglion cell layer thickness), and Pentacam (Oculus Systems, Wetzlar, Germany) (CCT apex, pupil center, thinnest point, corneal volume, depth anterior chamber). Of the variables obtained with the SD-OCT Cirrus some

were quantitative (direct measurements) and some qualitative (categorization according to the normative data provided by the device). As secondary objectives, the relations between specific variables provided between the Pentacam and the SD-OCT Cirrus, the relation between the disc area and certain corneal parameters and other tomographic variables were analyzed.

Material and methods: Cross-sectional study. Thirty POAG patients and 31 healthy control, all Caucasian, were recruited from the Department of Glaucoma of the Hospital Regional Universitario of Málaga, Spain. Only one eye per participant was included in the study. POAG patients had the following inclusion criteria: open angle in gonioscopy, no signs of secondary glaucoma, evidence of glaucomatous damage in the ONH and visual fields loss in at least two consecutive visual fields measured by Humphrey Visual Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Healthy controls had the following inclusion criteria: normal visual field test, IOP \leq 21 mm Hg and normal optic nerve head (ONH) appearance. Exclusion criteria for both groups were: spherical refraction > 5 diopters (D) or cylinder > 3 D, best-corrected visual acuity > 0.1 logMAR, low quality visual field test and/or SD-OCT, history of neuro-ophthalmologic illness, corneal or crystalline opacities that prevented a proper visualization of the fundus, morphologic alterations of the ONH, previous retinopathy or previous intraocular surgery. All patients underwent complete Pentacam examination and Cirrus RNFL and ONH, and macular ganglion cells analysis (GCA) protocols performed. The area under the ROC curve (AUC) was determined. To evaluate the correlation between the variables a Pearson or Spearman test was applied. A multivariate logistic regression analysis between the different groups of variables was used to assess the influence of age and gender in the association of the variables and the presence of POAG. Statistical significance threshold was $p < 0.001$.

Results: None of the Pentacam variables showed a value of $p < 0,001$, whereas all the SD-OCT Cirrus were statistically significant ($p < 0,0001$), except for disc area. The variable that presented a best AUC was the area of the disc rim area (RA) (AUC 0,959, 95% confidence interval (CI): 0,916-1), whereas from the qualitative variables, the best AUC was average RNFL thickness (AUC 0,906, CI: 0,823-0,990). Correlation was not found between disc area (DA) and Pentacam variables CCT, CCT in the apex, thinnest point and corneal volume; neither with average RNFL thickness, RA, vertical cup to disc ratio (CDR) or average CDR. Similarly, correlation was not found between CCT apex and average RNFL thickness, RA, and minimum thickness GCA. Correlation was neither found between average RNFL thickness, RA, and minimum thickness GCA and corneal volume. In the multivariate logistic regression analysis, the best SD-OCT Cirrus were those from ONH: RA and vertical CDR with an odds ratio (OR) of 0.000 and 2350590.846 respectively; in the RNFL variables, average thickness (OR = 0.829); and in the GCA, minimum thickness (OR = 0.500).

Discussion and conclusions: None of the corneal variable was found to be more discriminative between healthy controls and glaucoma patients. In our study, OH was an exclusion criterion for healthy controls, therefore individuals with thick corneas and IOP > 21 mm Hg but without glaucoma were not recruited. This fact could explain the lack of correlation between CCT and POAG of our data. No statistically significant correlation was found between DA, CCT, or average RNFL thickness. The highest diagnostic accuracy variables were the quantitative RA, and the qualitative average RNFL thickness

INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica crónica de origen multifactorial, caracterizada por la pérdida progresiva e irreversible de células ganglionares y sus axones, que se traduce en alteración estructural, con cambios visibles y objetivables en la cabeza del nervio óptico (CNO) o papila, así como funcional, con alteraciones características en el campo visual (CV), pudiendo conducir a la ceguera. De hecho, el glaucoma es la segunda causa de ceguera evitable en el mundo, después de las cataratas. Se estima que el número de personas con GPAA en el mundo alcanzará los 58,6 millones en el 2020¹. Es pues prioritario su diagnóstico precoz ya que se trata de una enfermedad que, si bien no se puede curar ni evitar, si es posible controlar, impidiendo que su evolución dé lugar a un deterioro importante de la visión, con la repercusión que esto conlleva en la calidad de vida de los pacientes.

El diagnóstico del GPAA se basa en la evaluación funcional, a través del campo visual, y en la evaluación estructural. Se considera que los daños glaucomatosos estructurales pueden preceder a los funcionales^{2,3,4}, por lo que el diagnóstico precoz del GPAA se basa en detectar dichos cambios estructurales en estadios muy incipientes, antes de que aparezca deterioro funcional. Sin embargo, actualmente no existe un método diagnóstico único e infalible,

aplicable como cribado a la población general, para la detección precoz del GPAA en estadio preperimétrico, decir, antes de que se objetiven alteraciones en el CV.

Aunque el estudio estereoscópico de la CNO sigue siendo el *gold standard* del diagnóstico estructural del glaucoma, en los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas diagnósticas, tales como el Heidelberg Retina Tomograph (HRT), y la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permiten un análisis estructural automatizado, evitando los sesgos del observador, y con medidas de probada reproducibilidad, aunque sus resultados no son patognomónicos⁵, siendo posible encontrar mediciones similares en pacientes con glaucoma y pacientes sanos, o bien con otra patología del nervio óptico diferente al glaucoma. Por lo tanto, a pesar del desarrollo tecnológico, el diagnóstico precoz del glaucoma sigue siendo un reto diagnóstico.

El *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS)⁶, un ensayo randomizado multicéntrico diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la medicación tópica hipotensora en el retraso o prevención de la instauración de GPAA en individuos con hipertensión ocular (HTO) sin daño glaucomatoso detectable, demostró que una reducción del 20% en la PIO reducía la incidencia de GPAA alrededor del 50%. Pero, si bien la tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) constituye hoy día, el *gold standard* en la medición de la PIO, sus medidas están condicionadas por diversas características morfométricas de la córnea, como el grosor corneal central (GCC), de tal manera que éste tiene un efecto significativo en la medición de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación, la cual puede ser infraestimada en pacientes con córneas finas, y supraestimada en pacientes con córneas gruesas. Así pues, debemos considerar estos hechos a la hora de valorar la PIO real de un paciente.

Por otro lado, el tratamiento de todos los individuos con HTO ni está médicamente indicado ni económicamente justificado, dada la alta prevalencia de esta condición, la baja tasa de

conversión a GPAA, y el coste, los inconvenientes y los posibles efectos adversos del tratamiento⁷. Por tanto, es preciso establecer una escala de riesgo para identificar pacientes hipertensos oculares con alto riesgo de desarrollar GPAA, los cuales se beneficiarían de una estrecha observación o tratamiento precoz⁷.

Tanto en el OHTS como en el *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS), se identificaron como factores predictivos del desarrollo de GPAA, la mayor edad basal, PIO más elevada, menor grosor corneal central, relación copa/disco vertical mayor, y mayor desviación estándar patrón (PSD) en el Humphrey Visual Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)⁸, si bien estos dos últimos factores podrían ser signos de daño precoz glaucomatoso. Derivado de lo anterior, el riesgo individual estimado podría correlacionarse con índices de daño glaucomatoso estructural precoz detectable por análisis de disco óptico y CFNRp realizados por OCT y HRT, y, de hecho, se ha puesto de manifiesto que éstos son capaces de detectar cambios subclínicos en el glaucoma, es decir, en detectar cambios preperimétricos, como avalan distintos estudios⁴.

La tomografía de coherencia óptica de alta resolución de dominio espectral (SD-OCT) es una modalidad de imagen no invasiva y de no contacto, que permite el análisis estructural automatizado de la retina y nervio óptico, ampliamente empleada en Oftalmología. Esta tecnología permite el estudio estructural de la CNO, así como hacer mediciones de la CFNRp y de la capa células ganglionares en el área macular (según los distintos tomógrafos, asociada o no a otras capas), análisis todos ellos de gran interés en el estudio del glaucoma.

Son muchos los estudios que avalan la reproducibilidad⁹ y utilidad^{10, 11, 12, 13} de las medidas morfométricas de la CNO obtenidas mediante SD-OCT, en sujetos sanos y con neuropatías tales como el glaucoma. Sin embargo, el uso de los parámetros de tal estudio morfométrico no han sido adoptados en la práctica clínica de forma rutinaria como lo ha sido el análisis del espesor de la CFNRp, quizás debido a que inicialmente, con la tomografía de la

generación anterior, de dominio de tiempo (TD-OCT), los fallos en el reconocimiento del margen del disco eran frecuentes¹¹, motivo por el que este estudio se abandonó en beneficio del análisis de espesor de CFNRp, de mayor fiabilidad. No obstante, los tomógrafos de última generación de dominio espectral han desarrollado notables mejoras en los algoritmos de la CNO, que los hacen muy interesantes para la incorporación de nuevos datos objetivos y automatizados a los protocolos diagnósticos y de seguimiento de determinadas neuropatías ópticas. Con objeto de una más adecuada detección de anomalías estructurales, es importante elegir medidas cuyas referencias anatómicas sean las adecuadas. Así, aunque tradicionalmente se ha considerado el margen del disco óptico el borde externo del anillo neurorretiniano, se ha visto que éste no es una referencia anatómica adecuada, estando afectado por la orientación del tejido, y pudiendo extenderse el anillo más allá de este margen¹⁵. El tomógrafo SD-OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), tiene en cuenta para la medición del anillo neurorretiniano el margen real del mismo, esto es, la apertura de la membrana de Bruch¹⁴.

El espesor de la CFNRp mediante SD-OCT, medido en el círculo de 3,4 mm de diámetro, centrado en el nervio óptico, ha mostrado alta sensibilidad y especificidad para diferenciar ojos sanos de glaucomatosos, convirtiéndose en una prueba estándar para tal fin. Por otro lado, la proporción copa/disco (C/D) vertical no es inferior a los parámetros tomográficos que han demostrado mayor rentabilidad diagnóstica en el glaucoma (el espesor promedio y el espesor del cuadrante inferior de la CFNRp¹⁶), tal como parece derivarse de la revisión realizada por la Cochrane Library en 2015¹⁷.

Respecto al GCC, otro de los factores de riesgo para el GPAA identificado por el OHTS y el EGPS como unos de los factores predictivos independientes más potentes para la conversión de pacientes con hipertensión ocular a glaucoma^{11,18}, al margen de la evidencia científica de que un valor por encima o por debajo del rango normal puede sobreestimar o

infravalorar respectivamente la verdadera PIO, podría ser un biomarcador de factores físicos o estructurales involucrados en la patogénesis del GPAA, pudiendo existir asociaciones genéticas entre el grosor corneal y el glaucoma^{7,19}. Por ello, la medida del GCC se ha convertido en una prueba básica en el diagnóstico y manejo del glaucoma. Pero si bien existe amplia evidencia de que el GCC es tanto un factor de confusión en la medida de la PIO, como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de GPAA en paciente con HTO, es conocida la influencia sobre el mismo de factores demográficos y ambientales, de los tratamientos para el glaucoma²⁰ y de los instrumentos de medida empleados para la medición de la PIO^{21, 22}, por lo que deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar el efecto del espesor corneal en el glaucoma. Por otro lado, para medir el espesor corneal existen diferentes instrumentos, pero estos no han sido sometidos a validación rigurosa. El más extendido para medir el GCC es, quizás, la paquimetría ultrasónica, aunque otros métodos, como el Pentacam (Oculus Systems, Wetzlar, Germany), la ha ido gradualmente reemplazando, ya que ofrece, además de resultados altamente reproducibles, otras estimaciones corneales, como el espesor corneal en el centro pupilar (GCP), el espesor corneal mínimo (GCMF), espesor corneal en el ápex (GCA) (área de máxima curvatura, típicamente temporal al centro de la pupila²³), y espesor en la córnea periférica¹⁹. La mayoría de los artículos publicados respecto a la relación grosor corneal y glaucoma, solo toman en cuenta el centro corneal, por lo que son necesarios futuros estudios que evalúen nuevas medidas corneales que nos aproximen mejor a las propiedades biomecánicas en su conjunto, que el GCC⁷. En este sentido, Sáenz Francés et al⁵ desarrollaron un modelo de segmentación corneal en anillos concéntricos centrados en el ápex corneal, que sugiere que existen diferencias en el espesor corneal no central entre sujetos sanos y pacientes con GPAA^{24, 25, 23}. Por otro lado, hay estudios que sugieren que combinando el análisis estructural de córnea con el de la CNO^{5, 23} y de otras estructuras medidas por OCT²⁶, puede mejorar la capacidad diagnóstica para el GPAA.

En definitiva, si bien es cierto que actualmente se dispone de nuevas herramientas para el diagnóstico del glaucoma que se han incorporado a la práctica clínica habitual, es básico identificar que parámetros de estos nuevos test diagnósticos son los de mayor rentabilidad diagnóstica y de qué manera se correlacionan entre sí, de forma que puedan ser aplicados a modo de cribado, al menos en la población de riesgo, para detectar que sujetos se beneficiarían de un tratamiento hipotensor ocular, valorando sus riesgos/beneficios. A pesar de los numerosos estudios publicados al respecto, los resultados son muchas veces contradictorios, lo cual puede deberse a las diferencias en la población estudiada además de los diferentes instrumentos de medida y diferentes dispositivos comerciales empleados.

En el presente estudio se analizarán la capacidad discriminativa en nuestro medio de diversas variables determinadas mediante Pentacam, y de variables determinadas por SD-OCT Cirrus®, mediante los protocolos de análisis de CNO, CFNRp, y análisis de células ganglionares (ACG), en sujetos sanos y en pacientes diagnosticados de GPAA, con objeto de identificar las de mayor rentabilidad diagnóstica, así como la correlación de las variables más discriminativas entre sí, estableciendo una comparativa con los resultados de otros estudios similares.

I.- EL GLAUCOMA

Ia.-CONCEPTO DE GLAUCOMA

En 2016, LA Academia Americana de Oftalmología en su guía de práctica preferente (*Preferred Practice Pattern*)²⁷ define el GPAA como una neuropatía óptica crónica y progresiva, del adulto, caracterizada por atrofia adquirida del nervio óptico y una pérdida de

células ganglionares retinianas y sus axones, asociada a un ángulo abierto en la gonioscopia. Se define la sospecha de GPAA como los hallazgos clínicos o conjunto de factores de riesgo en un sujeto, que indican un aumento de la probabilidad de desarrollar GPAA, tales como cualquiera de los siguientes hallazgos clínicos en uno o ambos ojos, con un ángulo abierto: apariencia del disco óptico o de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) sospechosos de daño glaucomatoso, CV sospechoso de glaucoma, en ausencia de signos de otras neuropatías ópticas, PIO persistentemente elevada asociada a apariencia normal del disco óptico, y CFNR y campo visual normal.

En el 2014, la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) publicó su 4th edición de *Terminology and Guidelines for Glaucoma*²⁸, en la que la definición del GPAA es casi idéntica a la de la Sociedad Americana. Aquí se define como una neuropatía óptica crónica progresiva con cambios morfológicos característicos en la CNO y CFNR, en ausencia de otra enfermedad ocular o anomalía congénita. Estos cambios se asocian a la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas (CGR) y la pérdida del campo visual. En la guía publicada por la EGS, el GPAA se clasificaba en dos subtipos: hipertensivo y normotensivo.

La afectación es bilateral, aunque asimétrica, y es típico que permanezca asintomático hasta estadios tardíos de la enfermedad, por lo que el diagnóstico precoz puede ser difícil. La PIO puede no relacionarse con cambios estructurales en la CNO o en la CFNR, y éstos pueden preceder a las alteraciones en el la campimetría, si bien puede también ocurrir que se produzca antes un deterioro del campo visual sin evidencia de cambios estructurales².

1b.- IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

El glaucoma es una de las principales causa de ceguera evitable. La pérdida visual glaucomatosa no puede ser restaurada, pero se puede prevenir o bien, minimizar los daños, con un diagnóstico y tratamiento precoz. Sin embargo, los individuos afectados son típicamente asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad; la mayoría de pacientes con GPAA leve o moderado no son conscientes de los defectos de su campo visual. Cuando la pérdida de visión se hace evidente, más del 90% de las fibras del nervio óptico pueden haberse dañado de forma irreversible²⁹. Una vez que la enfermedad es diagnosticada, se requiere seguimiento de por vida para detectar una posible progresión del daño visual.

Se estima que existe un gran número de personas con sospecha de glaucoma y pacientes con glaucoma preperimétrico, entre los que se incluyen pacientes con hipertensión ocular, asimetría en la excavación papilar o con excavaciones amplias, o bien con adelgazamiento del anillo neurosensorial, pero sin evidencia de daño glaucomatoso en el nervio óptico o en la perimetría automatizada estándar (SAP). Con los medios tradicionales de examen del nervio y perimetría estándar computerizada, puede ser difícil diferenciar estas formas de daño precoz glaucomatoso y determinar en qué momento el paciente pasa de ser sospechoso de glaucoma a glaucoma incipiente³⁰. Los esfuerzos dirigidos al diagnóstico precoz del glaucoma son, por tanto, esenciales para reducir las consecuencias individuales y sociales del deterioro visual y ceguera en todo el mundo.

Aunque el cribado de la población general podría reducir la incidencia de presentación de glaucoma avanzado, en la actualidad no disponemos de un único test diagnóstico efectivo, debido a la amplia variación dentro de los límites de la normalidad. Por otro lado, el tratamiento de todos los pacientes con hipertensión ocular o sospechosos de glaucoma no está justificado, aunque supone una alternativa identificar los pacientes de alto riesgo de desarrollar glaucoma, quien se beneficiaría de un seguimiento estrecho o, quizás, tratamiento

precoz. Por tanto, mientras que el cribado de toda la población no es coste efectivo, si puede serlo el orientado a grupos de alto riesgo².

El manejo actual del GPAA se basa en el perfil de riesgo del paciente, que guiará el intervalo apropiado entre revisiones de seguimiento para monitorizar la enfermedad, mejorar las decisiones sobre el inicio o no de tratamiento y tipo del mismo, o bien discontinuarlo cuando la progresión parece altamente improbable³¹.

Ic.- EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que existen en el mundo 12,5 millones de personas ciegas por glaucoma²⁹, (de los cuales se estima que 5,9 millones serán debidos al GPAA en el 2020³²), con un total de afectados por esta condición que ronda los 60 millones^{29,33}. Con los cambios demográficos que están ocurriendo en la población (aumento de la expectativa de vida) es de esperar que este número vaya a más, pues la prevalencia del glaucoma aumenta con la edad, estimándose que el número se incrementará a casi 112 millones en 2040^{34,35}.

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible y la segunda causa de pérdida de visión en el mundo, después de las cataratas, siendo el GPAA el tipo más frecuente de glaucoma³⁶. Aunque los mecanismos biológicos del GPAA no son aun bien conocidos, distintos factores de riesgos se han relacionado con él, incluyendo:

- **Edad avanzada**
- **PIO alta y variaciones circadianas de la misma.** Aunque el punto de corte entre HTO y normotensión ocular (NTO) se establece en >22 mm Hg y <21 mm Hg respectivamente, lo que resulta útil para propósitos clínicos o de investigación, en realidad es arbitrario. Así, aunque una PIO elevada es un factor de riesgo importante

para el desarrollo de glaucoma, éste puede desarrollarse también con presiones oculares normales³⁶.

- **Hª familiar:** el Rotterdam Eye Study³⁷ encontró un riesgo 9,2 veces mayor de padecer GPAA si algún familiar de primer grado tenía la enfermedad.
- **Grosor corneal fino**
- **Raza:** más frecuente en personas de origen africano o hispano³⁶. Ser de raza negra incrementa el riesgo de desarrollar glaucoma unas tres veces, siendo su curso más severo, lo cual se piensa que puede estar relacionado, aparte de con factores genéticos, con un tamaño más grande de la CNO³⁸.
- **Miopía**^{32,35,39}
- **Excavación papilar elevada**³²
- **Hemorragia papilar**³²
- **Baja presión de perfusión ocular**³²
- **Presión arterial baja**³²
- **PSD alta en campo visual**⁶
- **Migraña o vasoespasma**³²
- **Baja presión intracraneal (del líquido cefalorraquídeo)**³²
- **Otros (incierto):** diabetes mellitus, HTA, obesidad, ansiedad, estrés, apnea del sueño, anticonceptivos orales, alcohol, tabaquismo^{32, 39}.

En el OHTS⁶ se identificaron varios factores basales clínicos y epidemiológicos en pacientes con HTO, que podrían predecir que participantes en el ensayo desarrollarían GPAA. Si algunos de estos factores se mostraban como buenos predictores, los médicos podrían usar esta información para decidir lo apropiado de iniciar, continuar o discontinuar el tratamiento tópico hipotensor en pacientes con HTO. En el análisis univariante, se encontraron como factores basales significativamente predictivos para el desarrollo de GPAA, la edad

avanzada, PIO elevada, mayor proporción excavación vertical/disco, mayor PSD, GCC más fina, la raza afro-americana, sexo masculino, mayor proporción excavación horizontal/disco y enfermedad cardíaca. Sin embargo en el análisis multivariante solo los 5 primeros se mostraron significativamente predictivos. Aunque las proporciones excavación horizontal y vertical/disco estaban altamente correlacionadas, la razón excavación vertical/disco fue ligeramente mejor predictor.

La diabetes mellitus parecía ser un factor protector contra el desarrollo de GPAA tanto en el análisis uni como multivariante.

Los factores basales que no se asociaron con riesgo de desarrollar GPAA, tanto en el análisis uni como multivariante fueron: historia familiar de glaucoma, desviación media, desviación estándar patrón corregida, miopía, migraña, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, hipotensión arterial, uso oral de beta bloqueantes y bloqueantes de canales del calcio. La alta proporción de participantes que reportaron historia familiar de glaucoma sugiere que éste no siempre se distingue de la HTO. La miopía no fue un factor predictivo en el OHTS; en contraste, varios estudios bien diseñados caso-control y poblacionales, han publicado una asociación entre miopía, particularmente alta, y GPAA. El espesor corneal fue un fuerte factor predictivo, incluso después de ajustar por la edad, PIO, proporción excavación vertical/disco y PSD. Los pacientes con espesor corneal de 555 micras o menos tenían un riesgo 3 veces mayor de desarrollar GPAA comparado con participantes que tenían un espesor corneal de más de 588 micras⁶.

El grupo del HTOS y el del EGPS, diseñaron y publicaron en 2007⁴⁰ un modelo validado para el cálculo del riesgo de desarrollar GPAA a los 5 años en individuo con HTO, basado en los datos de ambos estudios (sujetos no tratados del OHTS y en los tratados con placebo del EGPS), a partir de la edad, PIO, GCC, proporción excavación vertical/disco y PSD. Este calculador está libremente disponible en <http://ohts.wustl.edu/risk>, (figura 1)

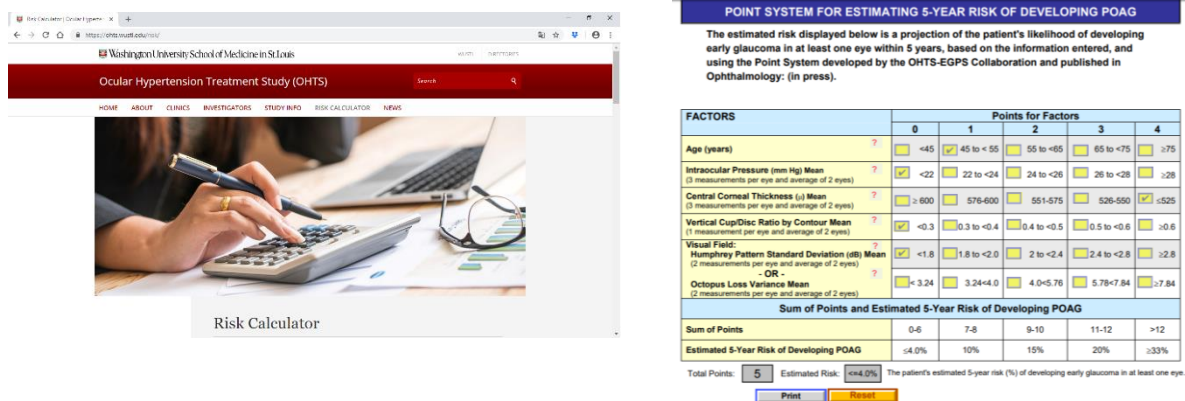


Figura 1: página web del Risk Calculator y ejemplo del cálculo de riesgo de desarrollar glaucoma en un paciente con HTO.

Aspectos genéticos del glaucoma:

Existe evidencia de que tener un familiar de primer grado con glaucoma se asocia consistentemente con un riesgo mayor de GPAA.

Gracias a la dramática reducción en el coste de la tecnología de genotipado en los últimos años, se han producido significativos avances en la comprensión de las bases genéticas del glaucoma. Pero aunque los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 10 genes asociados a GPAA, individualmente, variantes en estos genes no son predictivas de GPAA en la población, aunque hay datos que sugieren que algunas de estas variantes se asocian con conversión de HTO a GPAA y progresión del CV.⁴¹

Así, se ha visto que el GPAA se asocia con los genes: CDKN2B-AS1, CAV1 y CAV2; TMCO1, ABCA1, AFAP1, GAS7, TXNRD2, ATXN2, FOXC1, GMDS, y SIX1 y SIX6, y que en concreto, las mutaciones en los genes MYOC (miocilina), OPTN (optineurina), WDR36, causan GPAA por herencia mendeliana autosómica dominante en las familias estudiadas, pero las mutaciones en estos genes contribuyen solo al 6 % de los casos de GPAA en la población general⁴¹.

El rango de locus en el GPAA es inesperadamente amplio, pero en contra de lo esperado, el número de locus genéticos compartidos entre la PIO y el fenotipo GPAA fue muy pequeño. En concreto, el TMCO1 se ha asociado con fuerza a la PIO, y se asume que media el incremento de riesgo de GPAA por elevación de la PIO⁴¹.

En definitiva, aunque varios genes se han asociado a glaucoma, la conexión entre la mutación genética, el cambio secundario en la proteína codificada y la alteración terciaria en función de esa proteína, es incierta, por lo que los hallazgos genéticos aún no han contribuido de forma significativa a aclarar la patogénesis del glaucoma³⁵. Sin embargo, si tiene un claro beneficio para la enfermedad hereditaria de instauración precoz, el estudio genético en familiares de pacientes con GPAA con una mutación conocida, lo cual podría justificar el control estrecho o bien el inicio de tratamiento en familiares que portan la mutación, o, por el contrario, no someter a revisiones periódicas a aquellos que no las porten ⁴¹.

II.- VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL GLAUCOMA

La clave del diagnóstico es el reconocimiento de los **cambios morfológicos** en la CNO y CFNR resultantes de la pérdida de células ganglionares, aunque en algunos pacientes las **anomalías funcionales** se detectan antes, por lo que el estudio de la función visual a través de la campimetría computerizada no deja de ser un pilar básico ³.

Por otro lado, son muy importantes en la valoración diagnóstica del glaucoma:

- Detallada historia clínica para detectar factores de riesgo o influencia de fármacos.
- Toma de **PIO**, único factor de riesgos sobre el que se puede actuar terapéuticamente.

- Exploración exhaustiva del polo anterior, buscando signos de glaucoma secundario (pseudoexfoliativo, pigmentario, etc.).
- Gonioscopia para evaluar el estado del ángulo iridocorneal.
- Medición del **grosor corneal**.

IIa.- CAMBIOS MORFOLÓGICOS/ESTRUCTURALES

El OHTS publicó que los cambios en el disco óptico fueron detectados más precozmente que los defectos en el campo visual en más de la mitad de los pacientes que fueron diagnosticados de glaucoma⁴². Medeiros y colaboradores⁴³ publicaron así mismo, que se produce una pérdida significativa de células ganglionares retinianas antes de que se manifieste la pérdida más precoz detectable en el campo visual en los pacientes con glaucoma.

Los cambios estructurales glaucomatosos son clásicamente detectados a través del estudio funduscópico en lámpara de hendidura o bien, observando cambios mediante estereofotografías. Las características típicas incluyen estrechamiento del anillo neuroretiniano, incremento de la excavación papilar (incremento de la relación copa/disco), y pérdida difusa y localizada de la CFNR. Aunque normalmente el diagnóstico del glaucoma no admite dudas, su detección precoz puede ser difícil debido a la amplia variedad en la apariencia de la CNO en sujetos normales (*figura 2*). Además, a pesar de que el estudio de los cambios en estereo fotografías sigue siendo el estándar, la interpretación de las mismas es subjetiva y variable tanto inter como intra-observador, incluso entre observadores expertos³.

La introducción en la práctica clínica de técnicas de imagen, tales como la OCT, la oftalmoscopia de barrido láser confocal (CSLO), y la polarimetría de barrido láser (SLP), que obtienen medidas objetivas cuantitativas de las estructuras oculares, han transformado

el diagnóstico precoz del glaucoma. Estas modalidades de imagen pueden identificar adecuadamente la aparición de daño neuronal precoz glaucomatoso, mejorando las decisiones clínicas.

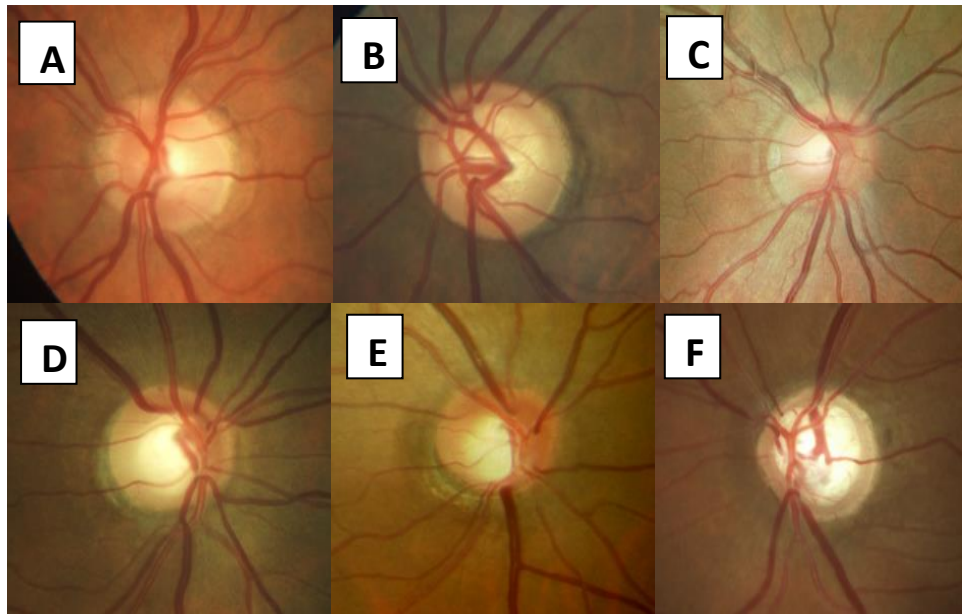


Figura 2: las imágenes A, B y C muestran papilas de ojos sin glaucoma. Las imágenes D, E y F muestran papilas de ojos con glaucoma.

Ilaa.- La tomografía de coherencia óptica (OCT)

1. Principios básicos:

La OCT es una modalidad de imagen de no contacto, ampliamente desarrollada y extendida, que permite obtener imágenes transeccionales de la retina, a modo de “biopsia óptica”.

OCT es el acrónimo inglés de “tomografía de coherencia óptica”. Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia: la luz se envía a través de dos trayectorias ópticas: la trayectoria de muestra (al interior del ojo) y la trayectoria de referencia del interferómetro. La luz que regresa de las trayectorias de muestra y de referencia se combina y se introduce en el detector, que es un espectrómetro de SD-OCT el cual resuelve inmediatamente las señales

de interferencia de cada tomografía A en toda la profundidad, por medio de una transformación de Fourier (por eso a la SD-OCT se la conoce también como FD-OCT).

La OCT de dominio espectral, SD-OCT, supone una mejora técnica respecto a la OCT de dominio de tiempo (TD-OCT) de los primeros tomógrafos de uso clínico, siendo capaz de escanear un área mucho más rápidamente, lo que permite obtener cubos completos de datos e imágenes de más alta definición, y con menos artefactos por movimientos.

Uno de los modelos comercialmente disponibles de SD-OCT, el SD-OCT Cirrus (*figura 3*), incorpora como fuente de luz un diodo emisor de luz superluminiscente, de 840 nm de longitud de onda, y una tasa de adquisición de 27,000 barridos A/segundo, lo que supone una velocidad de adquisición más de 68 veces superior a la TD-OCT. El protocolo **RNFL y ONH: Optic Disc Cube**, usado para el estudio de la CFNRp y la CNO, genera un cubo de datos mediante una rejilla cuadrada de $6 \times 6 \text{ mm}^2$, centrada en el disco óptico, adquiriendo una serie de 200 líneas de tomografía horizontales con 200 tomografías A cada una, recogiendo información de 1024 puntos en profundidad. Un barrido circular de 3.46 mm de diámetro, localizado alrededor del disco óptico, obtiene información del espesor de la CFNRp. Una de las ventajas de obtener la información de todo un cubo completo de un área de barrido, es que es posible mover el círculo después de realizada la exploración, permitiendo el centrado manual alrededor del disco óptico en caso de que el centrado automático no haya sido adecuado. Gracias al corto tiempo de adquisición, las medidas tomadas por este aparato son menos propensas a artefactos por movimientos que con el TD-OCT, dando medidas más reproducibles.

Cada sistema de OCT muestra diferentes valores de espesor en el mismo sector medido. Estas diferencias de espesor entre dos tomógrafos en el mismo sujeto podría ser atribuido a diferencias en los algoritmos de segmentación, diámetro de las medidas o en la fuente de luz empleada. Pero incluso aunque haya diferencias entre el espesor medido usando dos sistemas

de OCT diferentes, su capacidad para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos es similar ⁴⁴.



Figura 3: tomógrafo SD-OCT Cirrus

2. Base de datos normativos:

Las bases de datos normativas son herramientas cuantitativas de la que disponen los diferentes tomógrafos comercializados, para comparar el grosor de la CFNRp, grosor macular, grosor de la capa de células ganglionares (asociada o no a otras capas adyacentes) en la región macular, y las mediciones de la cabeza del nervio óptico, del sujeto explorado, con una base de datos de sujetos normales de edad similar.

El software de los dispositivos de imagen suelen categorizar a los pacientes como: dentro de los límites normales, en el límite, o fuera de los límites normales. Sin embargo, la capacidad de los mismos para etiquetar a los pacientes de esta forma dependerá de la calidad de su base de datos normativos, la cual difiere entre los distintos fabricantes, en tamaño, criterios de elección y grupo étnico. La mayoría están basadas en datos de población caucasiana y de un

defecto refractivo limitado, por lo que es importante tener esto en cuenta cuando interpretamos los resultados³. Hay que tener en cuenta también que dos ojos con mediciones similares pueden caer a ambos lados del punto de corte. Además, esta categorización siguiendo la base de datos normativos, no tiene en cuenta otra información importante a la hora de diagnosticar glaucoma, como por ejemplo los hallazgos clínicos.

La base de datos normativos del SD-OCT Cirrus* contiene datos de sujetos sanos de entre 19 y 84 años de edad. Los grupos de edad se distribuyen de la siguiente manera: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59-60-69 y 70 en adelante. Los resultados en pacientes de 70 años o más deben tomarse con precaución ya que fueron pocos los pacientes incluidos en este grupo de edad. No incluye datos de sujetos con equivalente esférico fuera del rango -12 a +8 dioptrías. Incluye un número similar de hombres y mujeres, pero distinta proporción de pacientes de diferentes etnias.

La base de datos normativa Del SD-OCT Cirrus* usa un código de colores (blanco, verde, amarillo y rojo) para mostrar la distribución normal en percentiles (*figura 4*). El esquema de colores de distribución de valores normales se utiliza para los valores del análisis tanto de la CFNRp como de la CNO y ACGm. Estos percentiles se aplican a cada medida entre individuos de la misma edad de la población normal, de la siguiente manera:

- Rojo <1%, fuera de los límites normales
- Amarillo $\geq 1\%$ y $< 5\%$, se considera sospechosa
- Verde $\geq 5\%$ y $\leq 95\%$
- Blanco $> 95\%$

* Datos obtenidos del Manual del usuario de Cirrus (© 2014 Carl Zeiss Meditec Inc.)

El código de color del SD-OCT Cirrus toma en cuenta la edad del paciente (y también el tamaño del disco óptico en el caso del análisis de la CNO), para asignar los resultados a una categoría.

Hay que tener en cuenta respecto a la interpretación de los datos normativos que para cualquier medida, 1 de cada 20 ojos normales (5%) está por debajo del verde. Por otro lado, los valores con código de color rojo o percentil 1, son inferiores a la muestra de la base de datos, pero podrían no extrapolarse correctamente a la población general.

En el SD-OCT Cirrus, el área de disco siempre aparece color gris, lo que indica que no se evalúa. La categoría gris, cuando aparece en otros parámetros del análisis de la CNO, indica que el disco óptico del sujeto explorado es inusualmente pequeño o grande, y, por tanto, los resultados no pueden ser interpretados según la base de datos normativos. Es decir, el valor gris significa “no aplicable” porque la base de datos no tiene suficientes datos. En el caso del análisis de la CNO, la base de datos normativos no es aplicable si:

- El área de disco es mayor de $2,5 \text{ mm}^2$ o menor de $1,33 \text{ mm}^2$, o bien
- La proporción C/D promedio o vertical es inferior a 0,25

Por otro lado, existe cierta variabilidad en las mediciones que puede afectar al código de colores de la base de datos normativos. Si el valor real está próximo al límite que el software utiliza para determinar el código de colores de la base de datos normativo, es posible que el código de colores varíe de una exploración a otra.

A pesar de su indudable utilidad, hay que tener en cuenta que las bases de datos normativos tienen limitaciones que es preciso conocer para no caer en interpretaciones erróneas. En concreto, la del SD-OCT Cirrus, no tiene en cuenta las posibles diferencias debidas al grupo étnico, longitud axial, refracción, área del disco (salvo en el análisis de la CNO) o intensidad de la señal.

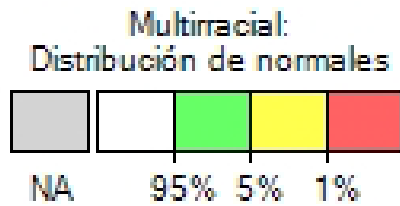


Figura 4: código de colores para la distribución de los valores normales.

3. Artefactos:

La SD-OCT es una herramienta ampliamente implantada para ayudar a los clínicos en el diagnóstico del glaucoma y monitorizar su progresión. Su uso generalizado es debido, en parte, a la continua mejora tanto a nivel de hardware como de software. Sin embargo, es importante detectar los artefactos que podrían falsear los resultados, con potenciales consecuencias en el manejo de los pacientes con glaucoma. Es, por tanto, importante saber identificarlos y evitarlos en la medida de lo posible, ya que un escaneado de baja calidad puede afectar a la capacidad de la OCT de detectar glaucoma y monitorizar su progresión⁴⁵.

- **Pupila pequeña:** reducen la calidad de la señal detectada por el instrumento. El SD-OCT Cirrus, según estudios realizados, puede realizar barridos en pupilas mayores de 2 mm, no encontrándose diferencias significativas en el espesor de la CFNRP antes y después de la dilatación, por lo que no se afectaría por el tamaño de la pupila, aunque la dilatación de la misma puede ser necesaria en casos seleccionados.
- **Ojo seco:** la alteración de la superficie ocular es común en pacientes que usan medicación tópica para el glaucoma, y puede afectar a la calidad de la tomografía obtenida, disminuyendo la medida de espesores. Tener siempre en cuenta, dado el riesgo potencial de falsos positivos en la detección o progresión de glaucoma. Puede evitarse animando al paciente a parpadear justo antes de la adquisición de la imagen, o bien administrando lágrimas artificiales antes de la captura.

- **Presencia de catarata:** frecuentemente coexiste con glaucoma, dada la prevalencia de ambas patologías en la población de edad adulta/avanzada. Puede intentar evitarse mediante un fino ajuste del alineamiento de la cámara con objeto de redireccionar el rayo de luz hacia la zona de menor opacidad, aunque en otras ocasiones solo podrá subsanarse con la cirugía de la catarata.
- **Opacidades vítreas:** cuando interfieren con el círculo de barrido, pueden dar pérdidas focales de señal, con el consiguiente defecto en la medición, que, según la zona, podría confundir con un falso adelgazamiento de la CFNRp (*figura 5*). No hay que olvidarse, por tanto, de valorar la imagen capturada y comprobar que la segmentación ha sido correcta en todo el tramo escaneado. En ocasiones pueden evitarse pidiendo al paciente que mueva el ojo justo antes de fijar para el escaneo.
- **Membranas epirretinianas:** pueden dar lugar a falsos negativos, al sobrestimar el espesor, por fallos en el algoritmo de segmentación, que confunde la membrana epirretiniana como parte de la CFNRp, sobre todo en sectores temporales. Da artefactos igualmente en el análisis de células ganglionares.
- **Maculopatías:** en presencia de alteraciones maculares, se pueden producir fallos en el algoritmo de segmentación del ACG, lo que da lugar a la estimación errónea del espesor del complejo células ganglionares-plexiforme interna.
- **Parpadeo:** a pesar de que el tiempo de adquisición del SD-OCT Cirrus es menor de 2 segundos, puede producirse un parpadeo durante el escaneo; si no se hace con sistema de seguimiento, la adquisición continúa, dándose un fallo transitorio de la toma de datos, que se traducirá en un falso adelgazamiento.
- **Artefactos por movimiento:** a pesar de la mejora en la velocidad de adquisición de los nuevos tomógrafos, sigue siendo un problema en algunas ocasiones, sobre todo si no se dispone de sistemas de seguimiento. Estos movimientos, normalmente

producidos por sacadas horizontales, inducen distorsión de la forma del disco, con cambio del centro del disco y desplazamiento del círculo de barrido, falseando los resultados.

- **Fuerza de la señal:** es la calidad de la señal reflejada por los tejidos estudiados. Es una medida de la calidad del escáner. Depende de cada plataforma de OCT; en el SD-OCT Cirrus, el rango de la señal va de 0 a 10, considerándose como de calidad suficiente solo aquellos que tienen una señal de 6 o mayor, por recomendación de los fabricantes. Sin embargo, en la práctica clínica diaria son muchos los factores que afectan a la calidad de la señal, como gran parte de los referidos previamente. También pueden influir suciedad de la lente o descentramiento de la imagen. La disminución en la fuerza de la señal se asocia a infravaloración del espesor, y por tanto, a espesores más delgados, que podría ser erróneamente interpretado como signos glaucomatosos.
- **Factores dependientes del operador:** suciedad en la lente, incorrecto alineamiento de la imagen (puede dar lugar a imágenes truncadas), todo ello va a conducir a pérdida de datos y a mediciones erróneas, falsamente adelgazadas. En los ojos con miopía y/o astigmatismo elevado, debido a la verticalización de la imagen obtenida, puede ser un reto, y muchas veces resultar imposible, obtener imágenes no truncadas o con calidad suficiente para su análisis cuantitativo.
- **Factores dependientes del tomógrafo:** la adecuada delimitación de los márgenes del disco es fundamental tanto para el cálculo de los parámetros de la CNO, (tales como la excavación, el área del anillo, área del disco y volumen de la excavación) como para el correcto centrado del barrido circular para la medición del espesor de la CFNRp, por lo que un fallo en la delimitación de los márgenes del disco conducirán a medidas erróneas. En presencia de atrofia peripapilar, el tomógrafo puede malinterpretar los límites de la papila, sobrestimando el tamaño de la misma.

También se pueden producir fallos en la delineación por la presencia de discos inclinados o atípicos.

En definitiva, debe inspeccionarse cuidadosamente en la imagen *en face* y las tomografías realizadas, que el proceso de delineación del disco ha sido correcto, que la localización del área de escaneo es la adecuada, y que no se han producido fallos en el algoritmo de segmentación de las capas estudiadas.

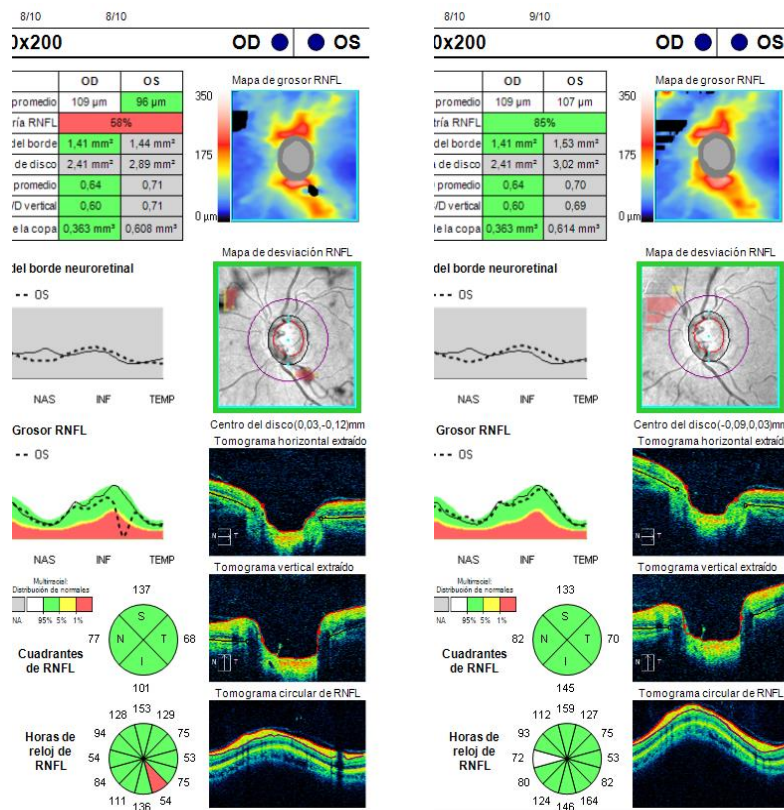


Figura 5: Ejemplo de artefacto por cuerpo flotante prepapilar. Obsérvese en la tomografía de la izquierda, como el sector horario temporal, de riesgo para el glaucoma aparece en rojo; si nos fijamos en la imagen de la tomografía, observamos un defecto focal de ausencia de captación de datos, debido al cuerpo flotante. Cuando se repite la tomografía, quedando el cuerpo flotante fuera del área del círculo de escaneo, los valores se normalizan.

4. Utilidad en el glaucoma:

Dado que los cambios glaucomatosos afectan a la CNO y a las capas internas retinianas, las técnicas de imagen que analizan estas estructuras resultan de gran utilidad para el diagnóstico y manejo del glaucoma.

Dentro de las técnicas de imagen actualmente disponibles para el estudio del glaucoma, la OCT ofrece la mayor versatilidad, y ha evolucionado considerablemente desde su introducción en 1991, siendo la tecnología original TD-OCT superada ampliamente por la actual de dominio espectral, la cual ofrece imágenes de alta definición de mayor resolución espacial, conseguidas gracias a una velocidad de escaneo mucho mayor, permitiendo, además, una mayor reproducibilidad de las medidas. Se ha publicado en los estudios realizados sobre la capacidad de la TD-OCT para discriminar ojos sanos de glaucomatosos, una especificidad de aproximadamente el 90% y sensibilidades en torno al 70-80%; en tanto que la SD-OCT ha mostrado un comportamiento similar o ligeramente superior, pero con una mayor reproducibilidad. Muchos autores han mostrado que el SD-OCT Cirrus tiene una muy buena reproducibilidad intra-observador, tanto en ojos sanos como glaucomatosos⁴⁶.

Aunque tradicionalmente la OCT en el glaucoma se ha centrado en el estudio de la CNO y CFNRp, la importancia de la mácula ha ido creciendo en importancia, gracias a los nuevos algoritmos de segmentación, actualmente disponibles, que permiten la medida de las capas internas, como ACG, que ofrece el Cirrus SD-OCT, que es capaz de identificar y medir el complejo capa de células ganglionares-plexiforme interna en el área macular (CCGPI).

Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas consideraciones:

- En ausencia de defectos campimétricos, el glaucoma solo puede ser diagnosticado con certeza por la demostración de cambios glaucomatosos estructurales progresivos.

Pero incluso en ojos que no desarrollan defectos en el campo visual, se observa una pérdida del anillo neuroretiniano y de la CFNRp con el tiempo, atribuible a la edad y debe tenerse en cuenta para discernir entre cambio patológico o no. Si bien es cierto que el adelgazamiento de la CFNRp es significativamente más rápida en ojos que desarrollan defectos campimétricos comparado con los que no los hacen³.

- Aunque estudios histológicos han sugerido que se pueden perder gran número de células ganglionares antes de que se detecte un defecto estadísticamente significativo en la campimetría computarizada estándar, estudios clínicos han mostrado que los primeros signos del glaucoma pueden ser tanto estructurales como funcionales, y así pues, su diagnóstico precoz dependerá de los test utilizados. La relación entre estructura-función no es bien conocida, y particularmente en la enfermedad incipiente se encuentra a menudo discrepancia entre medidas. Cull et al⁴⁷, en un estudio experimental en macacos Rhesus, encontraron que el espesor de la CFNRp puede no empezar a disminuir hasta que se han perdido un 10-15 % de axones de células ganglionares, y esta discrepancia persiste en un amplio rango de daño.

5. Capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (CFNRp):

El espesor de la CFNRp mide los axones que convergen en el disco óptico antes de abandonar el ojo.

El análisis de la CFNRp representa el protocolo de barrido más usado para el manejo de rutina de pacientes con glaucoma o despistaje del mismo.

Este análisis ofrece claras ventajas, considerando que el área peripapilar incluye a todos los axones de todas las células ganglionares de la retina entera, pero ofrece fallos principalmente

relacionados con la variabilidad interpersonal del tamaño y forma de la CNO, tanto en sujetos normales como con glaucoma⁴⁸.

Las mediciones de espesor de la CFNRp y los mapas de desviación, obtenidos con SD-OCT han demostrado capacidad discriminativa de forma objetiva entre ojos normales y ojos con glaucoma, particularmente en estadios precoces y entre diferentes grados de severidad de la enfermedad¹⁵. Numerosos estudios han demostrado la excelente reproducibilidad del análisis global de la CFNRp mediante OCT, con un coeficiente de variación de entre 1,45% y 1,55% en pacientes normales, y entre 1,74% y 2,81% para pacientes con glaucoma⁴⁹. El Advanced Imaging for Glaucoma Study (AIGS) demostró, entre las variables diagnósticas obtenidas mediante distintos medios de imagen valorados en un estudio multicéntrico, la más alta reproducibilidad para el espesor promedio de la CFNRp obtenido con SD-OCT (en el estudio se utilizó el SD-OCT RTVue), con un coeficiente de variación <2%. Fue seguido por la medición de este mismo parámetro medido por TD-OCT (Stratus OCT) con un coeficiente de variación 2-2,9, SLP (GDx-VCC) con un coeficiente de variación 2,6-4,5%, y la medida del área del anillo mediante CSLO (HRTII) con coeficiente de variación del 4,22-7,6%³⁰.

6. La cabeza del nervio óptico:

Además de la medición de la CFNRp, la OCT puede adquirir imágenes de CNO, lo que permite medir parámetros tales como el área de disco, la proporción C/D o el volumen de la excavación. Sin embargo, el uso de parámetros de CNO determinados mediante OCT para el diagnóstico del glaucoma, ha ganado poca popularidad, a pesar de la mejora de los algoritmos desde el advenimiento de la SD-OCT.

Recientemente se ha reafirmado la importancia de examinar la morfología de la CNO en la detección del glaucoma. Pero para detectar más adecuadamente anomalías estructurales es

fundamental elegir medidas que hagan referencia a los límites anatómicos reales. Siguiendo observaciones clínicas e histológicas así como estudios de SD-OCT, Chauhan et al⁵⁰ propusieron una nueva medida para el glaucoma, conocida como apertura de la membrana de Bruch- ancho mínimo del anillo (BMO-MRW). Tradicionalmente, el borde externo del anillo neuroretiniano se define por el margen del disco; sin embargo, esto no es anatómicamente correcto, ya que las medidas desde el margen del disco óptico a margen interno del anillo se afectan por la orientación del tejido y el anillo neuroretiniano puede extenderse dentro del margen del disco. De igual manera, el margen interno del anillo neurosensorial es difícil de definir sin un plano de referencia ya que se escalona en profundidad. Estos problemas han despertado el interés por una medida anatómicamente más correcta del tejido neuroretiniano. Se ha sugerido que el anillo sería definido por la superficie que se extiende a lo ancho desde la BMO a la membrana limitante interna (MLI). El BMO-MRW es la medida del ancho mínimo del anillo, es decir, la distancia más corta entre desde el verdadero margen externo, el cual coincide con la apertura de la membrana de Bruch, y la MLI, promediada alrededor del disco⁵¹.

El SD-OCT Cirrus también determina el borde de la CNO usando el BMO¹⁵, identificando el epitelio pigmentario retiniano en la vecindad del disco, y de este modo, localizando de forma precisa la terminación de la membrana de Bruch.

Shin et al¹² encontraron que la capacidad diagnóstica para el glaucoma, con los parámetros de la CNO área del anillo, C/D promedio y C/D vertical, era mayor para el SD-OCT Cirrus que para el HRT II, según las AUROC obtenidas. Igualmente, Golubina et al¹⁰, comparando los parámetros de la CNO en pacientes con diferentes estados de glaucoma, mediante SD-OCT y HRT, encuentran que la SD-OCT aporta un diagnóstico más precoz de la neuropatía óptica glaucomatosa comparado con el HRT.

Si bien muchas neuropatías ópticas causan adelgazamiento de la CFNRp, la progresiva excavación del disco óptico es un importante signo diagnóstico que en la mayoría de los casos se asocia a glaucoma, por lo que la incorporación de las medidas relacionadas con tal excavación obtenidas mediante SD-OCT, pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico del glaucoma.

7. Análisis de células ganglionares macular

Dado que en el glaucoma se produce la muerte de las células ganglionares, y éstas se concentran hasta en un 50% en el área macular, donde se pueden encontrar más de 7 capas de cuerpos de células ganglionares⁴⁸, es plausible que la medición de las células ganglionares de esta zona sea un buen discriminador de glaucoma. Además, el área macular se caracteriza por menor variabilidad interpersonal, lo que supone una ventaja añadida.

Desde que Zeimer et al⁵² sugirieron que cambios en el espesor macular podían ser indicativos de glaucoma, los parámetros maculares han ido ganando en interés como un análisis alternativo o complementario al de la CFNRp. Los primeros estudios realizados con TD-OCT mostraron que el análisis macular era capaz de distinguir individuos sanos de afectados por glaucoma, pero su capacidad diagnóstica era menor que la del análisis de la CFNRp. Esto se explicaría por el hecho de que la TD-OCT involucraba a todo el espesor macular, incluidas las capas externas que no se modifican en el glaucoma y tienen una gran variabilidad entre individuos.

Con el advenimiento de la SD-OCT, algunas de estas limitaciones han sido superadas. La SD-OCT permite la adquisición de la imagen una velocidad mucho mayor, con mayor resolución axial, un patrón de escáner con menor interpolación, y reconstrucción volumétrica tridimensional. Estas mejoras, junto con el desarrollo de algoritmos que permiten la

segmentación automática múltiple del área macular, hacen posible analizar selectivamente las capas más internas de la retina, incluyendo la CFNR, complejo células ganglionares-plexiforme interna (CGPI_m), aisladas o conjuntamente según los diferentes modelos comerciales de tomógrafos, involucrando a los axones, cuerpos y dendritas de las células ganglionares. Varios estudios han mostrado que los análisis de las capas internas tienen mejor capacidad diagnóstica, comparado con el estudio de todo el espesor macular⁴⁸.

El protocolo ACG del SD-OCT Cirrus segmenta automáticamente la capa de células ganglionares junto con la plexiforme interna en el área macular (CGPI_m), aislándolas del resto de capas, y midiéndolas dentro de un anillo elíptico de 14,13 mm, centrado en la fóvea, que corresponde al área de mayor densidad de células ganglionares en ojos sanos. Se ha publicado la buena reproducibilidad de dichas medidas mediante OCT, y se ha sugerido como una potencial alternativa al estudio de espesor de la CFNR_p para la detección del glaucoma⁵³.

El estudio de esta región tiene la ventaja de evitar las limitaciones del estudio de la CFNR_p, como son la interferencia de vasos retinianos y papilares, la atrofia peripapilar y la variable localización del barrido circular alrededor del disco, ya que la mácula es en gran medida evitada por los grandes vasos y tiene un centro claramente identificable (la fóvea). Sin embargo, también tiene sus limitaciones, como son la presencia de maculopatías que artefactan las mediciones (*figura 6*).

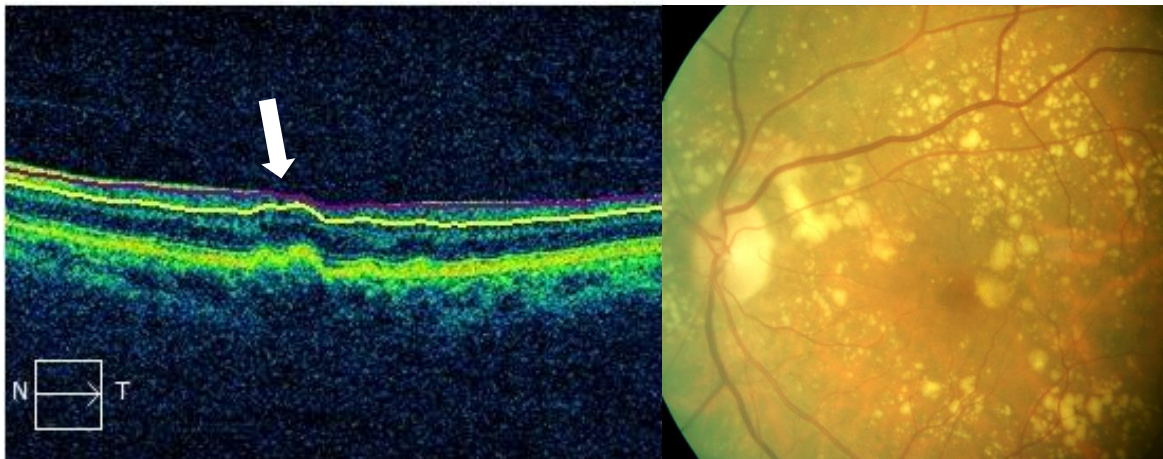


Figura 6: fallo en algoritmo de segmentación por la presencia de drusas maculares

Varios estudios han mostrado similar capacidad de detectar glaucoma con las medidas de capa de células ganglionares-plexiforme interna, que con las de la CFNRp, aunque esto dependerá del grado del glaucoma.

En cuanto a los mejores parámetros del ACG descritos, se ha visto que el espesor mínimo del CGPI_m puede tener mayor capacidad diagnóstica que el espesor promedio. Según el estudio de Lee et al⁴⁴, que compara dos sistemas de OCT, un swept-source optical coherence tomography (DRI-OCT) y un OCT de dominio espectral (SD-OCT Cirrus), en coreanos adultos, los sectores maculares con más alta capacidad discriminativa para el glaucoma se corresponden bien espacialmente con los sectores peripapilares.

8.- Capacidad discriminativa de la OCT y grado de glaucoma

Según distintos estudios, la capacidad discriminativa de la OCT se asocia con la severidad del glaucoma. En el estudio de Lee et al⁴⁴ la comparación entre controles y glaucoma

moderado a severo mostraban los más altos valores en casi todas las medidas de sectores peripapilares y maculares examinados. La comparación control versus glaucoma incipiente tendía a tener más altos valores AUROC que el glaucoma precoz versus glaucoma moderado a severo, aunque esta diferencia no fue significativa.

Así, aunque las mediciones de la CFNRp mediante SD-OCT ha mostrado tener alta sensibilidad y especificidad para diferenciar ojos sanos de glaucomatosos, la capacidad diagnóstica varía dependiendo de la severidad de la enfermedad en la población estudiada. Leite et al⁵⁴, usando SD-OCT Cirrus, estimaron para el espesor promedio de la CFNRp, a una especificidad fija del 85%, una sensibilidad aproximadamente del 82% en ojos con enfermedad incipiente comparada con un 93% para enfermedad avanzada, es decir, encontraron que era más fácil distinguir estadios más avanzados.

Respecto a la enfermedad preperimétrica, se ha visto que el análisis de la CFNRp resulta más adecuado para su diagnóstico que las medidas maculares de CGPIm, aunque combinar la información de ambas regiones, macular y papilar, puede mejorar la habilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad³. Sin embargo, en el glaucoma avanzado, el ACG puede ser mejor herramienta diagnóstica que el análisis de la CFNRp, debido al llamado efecto “suelo” asociado a la pérdida avanzada de la CFNRp, en la cual la OCT no es capaz de diferenciar cambios de espesor debidos al glaucoma, ya que el espesor, incluso si se pierden todos los axones, no puede disminuir de 30 a 50 micras, aunque este espesor “suelo” es muy variable entre ojos⁵¹. Este efecto puede ser menos evidente en el complejo de células ganglionares maculares, dada la menor existencia de soporte glial y trama vascular en la región macular, comparada con la peripapilar⁵⁵.

IIIb.-CAMBIOS FUNCIONALES

El estudio de la función visual es una parte fundamental del diagnóstico de glaucoma. Aunque los estudios histológicos sugieren que pueden perderse un gran número de células ganglionares antes de que pudiera esperarse encontrar un defecto significativo en el campo visual, estudios clínicos han mostrado que la primera manifestación del glaucoma puede ser, una pérdida tanto funcional como estructural, y por lo tanto, el diagnóstico precoz dependerá de la realización de ambos tipos de pruebas³.

La relación entre estructura y función no es bien conocida, y, particularmente en estadios precoces de la enfermedad a menudo nos encontramos con disparidad en las medidas. En el OHTS solo el 9,6% de los ojos que desarrollaron glaucoma durante su seguimiento, tuvieron un signo estructural y en el campo visual detectables conjuntamente; el 55,2% tuvieron primero cambios detectables en la CNO, y un 35,2% un signo campimétrico³.

El desacuerdo entre las medidas estructurales y funcionales es, al menos en parte, consecuencia de los diferentes algoritmos de las escalas de medida, y la variabilidad en los test; así en el OHTS la mayoría de ojos que mostraron signos estructurales más precozmente, fueron valorados con SD-OCT más que con estereofotografías. Al margen de esto, es posible que exista una relación temporal asincrónica entre la función ganglionar retiniana y la alteración estructural en el proceso glaucomatoso³.

A pesar de la importancia de la perimetría computarizada, un significativo daño glaucomatoso estructural puede estar presente antes de que sean detectadas anomalías en el campo visual. Se ha estimado que es necesaria una pérdida del 23-35% de células ganglionares para una anomalía en la perimetría convencional, sugiriendo que ésta puede infraestimar el daño glaucomatoso en la enfermedad precoz⁵⁶.

La perimetría automática estándar:

El “gold standard” para el estudio de la función visual es la perimetría automática estándar (SAP), que se refiere al umbral de la campimetría computerizada estática del campo visual central realizado con estímulo normal blanco sobre fondo blanco⁸. Los algoritmos de umbral comúnmente utilizados son: SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) estándar y SITA Fast, en el campímetro de Humphrey.

Para el glaucoma, se estudia el campo central de 25°-30°, donde se localiza el mayor número de células ganglionares, ignorándose el campo periférico. Los patrones de puntos comúnmente usados en el Humphrey son el 30-2 y el 24-2; este último evalúa la sensibilidad visual en 54 localizaciones en los 24 grados centrales del campo visual que, aunque examina un área un poco más pequeña, solo pierde una pequeña cantidad de información comparado con patrones mayores, y a cambio, son menos comunes los artefactos, como los debidos a los bordes de las lentes de prueba o párpados caídos⁸.

De los índices aportados por estos test, son de especial relevancia para el glaucoma la desviación patrón estándar (PSD), el cuál es un resumen de pérdida localizada del campo visual, y el test de hemiscampo, el cuál categoriza los ojos como normales, límites/dudoso y fuera de límites normales, basándose en una comparación de puntuaciones de la desviación patrón entre el hemiscampo superior y el inferior.

Dadas las limitaciones de la perimetría computerizada convencional, se han desarrollado otros test que examinan la función visual, tales como la tecnología de doble frecuencia (FDT), la perimetría automatizada de longitud de onda corta (SWAP) o la perimetría *flicker* de forma definida (FDF). No obstante, hay que tener en cuenta que los test perimétricos son pruebas subjetivas, y por tanto, los resultados pueden variar en los sucesivos exámenes o durante el mismo test, reduciendo la capacidad de detectar verdaderas anomalías precoces.

IIc.-LA PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)

La PIO, que resulta del balance entre la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar y su salida a través de la malla trabecular y vía úveoescleral, es una medida que implica la magnitud de la fuerza ejercida por el humor acuoso en la superficie interna anterior del ojo. Normalmente existe un equilibrio entre la formación y el drenaje de humor acuoso. El rango normal de PIO se encuentra entre 10 y 21 mm Hg³⁵.

El humor acuoso se produce en el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior del ojo, y fluye a través de la pupila a la cámara anterior, de donde sale por tres rutas:

- A través de la malla trabecular, en el ángulo iridocorneal, hacia el canal de Schlemm, y de aquí, a las venas episclerales: drena la mayor parte del humor acuoso
- Espacio supracoroideo (vía úveoescleral), entrando en la circulación venosa en cuerpo ciliar, coroides y esclera: por esta vía drena una pequeña cantidad de humor acuoso
- A través del iris, vuelve a la cámara posterior: una muy pequeña parte de humor acuoso sigue esta ruta⁵⁷.

Un preciso balance entre secreción y drenaje de humor acuoso controla la PIO a través de un intrincado mecanismo homeostático. El sistema nervioso simpático ejerce influencia sobre la producción de acuoso a través de los receptores Beta- 2, incrementando la secreción, y de los receptores Alfa- 2, disminuyendo la misma. Sin embargo, la homeostasis de la PIO recae fundamentalmente en el control de su drenaje a través de la malla trabecular. Esta regulación se lleva a cabo modulando la resistencia de la malla trabecular en la región yuxtacanalicular, adyacente al canal de Schlemm, probablemente a través de la membrana basal interna. La PIO produce un estrés mecánico sobre las células de esta capa, iniciándose una señal en cascada, la cual incrementa la actividad de la matrix de metaloproteasas

(específicamente la MMP14 y MMP2), resultando en un incremento del intercambio a través de la malla trabecular, y un aumento de la salida del acuoso⁵⁷.

1.- Importancia de la PIO en el diagnóstico del glaucoma:

Aunque la patofisiología del glaucoma no es aun bien conocida, la PIO elevada es su principal factor de riesgo modificable para su progresión y para el desarrollo de glaucoma en pacientes con HTO. Cada mm Hg de disminución de la PIO se asoció a una disminución del 10% del riesgo de progresión perimétrica en el Early Manifest Glaucoma Treatment Study (EMGTS) y del desarrollo de glaucoma en el OHTS^{7,59}. Por otro lado, se ha visto que la progresión del glaucoma frecuentemente se detiene si la PIO se baja un 30-50 % de su cifra basal³⁵.

Se han postulado diversos mecanismos para justificar la relación patogénica entre la PIO elevada y la neuropatía óptica glaucomatosa. Así, se sospecha que la PIO elevada produce daño mecánico en los axones de las células ganglionares, cizallamiento de los astrocitos y daño isquémico por compresión de los vasos sanguíneos que suplen a la cabeza del nervio óptico⁵⁷. En esta zona, la PIO elevada causa tensión y estrés mecánico en la lámina cribosa, la cual es una estructura colágena a modo de tamiz, a través de la cual pasan las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos, y hace de frontera entre el compartimento intraocular y el retrolaminar. El incremento en la diferencia de presión a través de la lámina cribosa causa tensión en esta estructura, resultando en la compresión, deformación y remodelación de la misma, lo que impide el transporte axonal anterógrado y retrógrado dentro de las fibras nerviosas del nervio óptico, conllevando la interrupción del aporte de factores neurotróficos esenciales para la supervivencia de las células ganglionares³⁵.

Pero si bien es cierto que el glaucoma primario de ángulo abierto se asocia al aumento de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular, y su diagnóstico se ha basado históricamente en la detección de la PIO elevada, ésta no discrimina bien entre pacientes con glaucoma y libres de la enfermedad. Los resultados de estudios basados en la población indican la altamente variable proporción de pacientes con hipertensión ocular que desarrollan glaucoma, sugiriendo un pobre poder predictivo de un punto de corte de la PIO como cribado y diagnóstico de esta enfermedad³⁷. Un importante número de individuos con PIO elevada nunca desarrollarán glaucoma y no necesitan tratamiento, en tanto que otros muchos pacientes con glaucoma poseen cifras de PIO dentro del rango considerado normal. Estos últimos se conocen como glaucomas de tensión normal. Por otro lado, hay estudios que muestran una asociación negativa entre la PIO y el área del anillo, con presiones intraoculares dentro del rango estadísticamente normal, sin encontrarse asociación entre ésta y el área de disco, por lo que las personas con PIO más baja pero dentro del rango normal, tienden a tener un área de anillo mayor⁵⁹. Esto puede tener implicaciones en el manejo de los factores de riesgo del glaucoma.

2.- Medición de la PIO:

La PIO es habitualmente medida por el tonómetro de aplanación, el cual da una estimación de la presión en la cámara anterior basada en la resistencia al achatamiento de una pequeña área de la córnea.

La tonometría de aplanación de Goldmann (TAG) es actualmente el “*gold standard*” para medir la PIO. Fue introducido por Goldmann y Schmidt en la década de los 50 del siglo pasado. Se diseñó asumiendo que la media del GCC era de 500 micras⁷. Ehlers et al⁶⁰ compararon las medidas de la TAG con el valor verdadero de la PIO obtenida canulando la

cámara anterior de 29 ojos sanos, y encontró que las lecturas más exactas de la TAG se obtenían en ojos con GCC de aproximadamente 520 micras; cada 100 micras de desviación de este valor resultaría en un error de medida de la PIO de 7 mm Hg. Otros estudios han verificado la correlación positiva entre GCC y PIO, por tanto, una córnea gruesa resultaría en una PIO artefactadamente alta, mientras que una córnea fina daría lugar a una lectura artefactadamente baja; esto puede explicar porque pacientes con HTO tiene córneas más gruesas que la población normal y pacientes con glaucoma.

La PIO media en sujetos normales es de 16 mm Hg, considerándose normal una PIO entre 11 y 21 mm Hg⁵⁷ y siguiendo una distribución discretamente asimétrica hacia PIOs altas³⁸. La PIO varía a lo largo del día entre 2 y 6 mm Hg, siendo típicamente mayor por la mañana; salvo en pacientes con glaucoma en los que este patrón está alterado, siendo la PIO más alta por la tarde- noche y más baja por la mañana. Variaciones mayores de 10 mm Hg durante el día son sospechosas de glaucoma³⁸.

La técnica de aplanación tiene sus limitaciones debido a su dependencia al principio de Imbert Fick, según el cual la presión dentro de una esfera es igual a la fuerza necesaria para aplanar su superficie dividida por el área aplanada; este principio no tiene en cuenta la rigidez de la pared corneal; en realidad, solo funciona en este contexto porque la fuerza de atracción por capilaridad del menisco lagrimal se opone a la rigidez corneal cuando el área aplanada es de 3,06 mm de diámetro, área del cono del tonómetro de Goldmann, el cual se monta en la lámpara de hendidura; la versión portátil es el tonómetro de Perkins. En ambos, el cono consta de dos prismas que convierten el área de aplanación en dos semicírculos, cuyos márgenes internos coinciden cuando se consigue un área de aplanación de 3,06 mm de diámetro de la córnea³⁸. En los tonómetros de aplanación, si la pared corneal es más rígida de lo normal, hará falta una fuerza mayor para aplanarla, sobreestimándola.

Desde que se introdujo la TAG en la década de los 50 del pasado siglo, se vio que la córnea era un potencial factor de confusión de la medida de la PIO. Goldmann y Schmidt discutieron la asociación entre espesor corneal y PIO en su publicación de 1957. Catorce años después, Hansen y Ehlers demostraron la existencia de una correlación lineal positiva entre GCC y PIO. Más recientemente, un metanálisis de toda la literatura sobre GCC propuso un factor de corrección de 2,5 mm Hg por cada 50 micras de cambio en el GCC⁶¹.

Desde que el uso de la paquimetría ultrasónica está ampliamente extendido en la práctica clínica, se ha visto que el GCC varía en gran medida entre los individuos, por lo que algunos investigadores han desarrollado fórmulas y factores de corrección para ajustar la PIO obtenida con la TAG según el GCC. Estas fórmulas se han basado en estudios de registros manométricos durante la cirugía de cataratas, meta-análisis de bases de datos publicadas o nuevos modelos de aplanación corneal¹⁸. Sin embargo, los modelos matemáticos sugieren que la relación entre el GCC y la PIO son complejos, con una influencia menor del GCC en PIO más bajas. Hasta la fecha, no existe un adecuado algoritmo de corrección adecuadamente validado para las medidas de la TAG, y seleccionar una fórmula arbitraria de corrección de la PIO puede inducir a más errores que reducirlos.

Brandt et al¹⁸ consideran en su estudio, que el cálculo del riesgo individual de desarrollar GPAA en los sujetos con HTO es igualmente adecuado usando la PIO y el GCC medidos, que aplicando fórmulas de corrección de la PIO según el GCC. La tonometría está influenciada por las propiedades biomecánicas de la córnea, de las cuales el GCC es uno pero no el único componente, por esto se cree que las fórmulas disponibles no parecen corregir adecuadamente las medidas de la PIO con la TAG. Las propiedades biomecánicas de la córnea pueden tener un impacto más significativo sobre los errores en las lecturas de la PIO que el GCC. En córneas edematosas, y por tanto, más gruesas, pueden obtenerse medidas más bajas de PIO con TAG debido a una menor rigidez corneal, en tanto

que córneas cicatrizadas, posiblemente más finas, pueden tener una rigidez corneal aumentada dando lugar a mediadas de PIO artefactadamente alta. El *cross linking* da lugar a un significativo aumento de la PIO 12 meses después del procedimiento, a pesar de que el GCC permanece igual, posiblemente debido al aumento de la rigidez corneal. Las medidas de las propiedades biomecánicas corneales, tales como la histéresis, el factor de resistencia corneal y el factor corneal constante, pueden obtenerse con el ORA y el Corvis ST Tonometer. Estos parámetros pueden ser mejor correlacionados con la biomecánica global del ojo que el GCC, y puede ayudar a explicar la susceptibilidad de algunas papilas al daño por variaciones de la PIO⁷.

Además de lo anterior, si bien el GCC es relativamente estable durante la vida adulta y una simple medida de la misma es adecuada en la mayoría de los pacientes, la PIO refleja factores transitorios que pueden o no ser relevantes para el desarrollo de GPAA; así, la variabilidad inter-prueba entre múltiples mediciones de PIO en el OHTS fue pequeña entre las mediciones realizadas en la misma consulta, pero fue alta-moderada entre las visitas realizadas durante 6 meses. Todas las técnicas de tonometría suministran solo una estimación de la verdadera PIO, un parámetro fisiológico que puede variar enormemente en el propio individuo. Cuando la PIO se ajusta al GCC usando fórmulas especializadas, el ajuste de la PIO sufre tanto de la inadecuada medida como de la inherente variabilidad de la propia PIO¹⁸.

Pero además de por las propiedades biomecánicas, las medidas de la TAG pueden verse también condicionadas por otras características morfométricas de la córnea, tales como la potencia de los ejes mayor y menor, y su orientación²¹.

Por todo ello, dadas las limitaciones de la tonometría de aplanación, entre las que destaca la influencia del GCC en sus medidas, han surgido otros métodos:

- **Tonometría de contorno dinámico o de Pascal:** consta de un cono, similar al de Goldmann, en cuyo extremo se dispone la superficie de contorno que es cóncava, adaptándose a la curvatura corneal, reduciendo así la deformación corneal, de 7 mm de diámetro. Cuando el cono se aplica a la córnea, entran en contacto en la llamada *área de contacto*, dentro de la cual la córnea adoptará la forma de la superficie de contorno. En esta situación, la fuerza generada entre el cono y córnea da la medida de la PIO. Para que la medición sea válida, la superficie de contorno tiene que ser superior a la superficie corneal que se adapta al cono, y la fuerza de aposición no debe ser tan alta como para aplanar la córnea. Como ventajas respecto a la tonometría de aplanación, la de contorno dinámico parece ser más independiente de las características corneales²¹, si bien hay que tener en cuenta que, según la literatura al respecto, tiende a sobrestimar la PIO³⁸. Su uso clínico está limitado debido a que para hacer medidas precisas de la PIO requiere que la córnea sea similar en tamaño y contorno al tip del tonómetro de contorno dinámico, y no puede usarse en pacientes con nistagmus o en aquellos incapaces de mantener la fijación⁷.
- **Tonometría de rebote:** se basa en la fuerza con la que rebota una sonda cuando se lanza contra el centro de la córnea con una determinada fuerza³⁸. Se ha publicado una correlación positiva entre sus medidas y el GCC, mayor que con la TAG⁷.
- **Analizador de respuesta ocular (ORA):** es en realidad un tonómetro de aire que analiza la deformación y recuperación corneales aportando un parámetro, la histéresis, en función del cual se corrige la PIO³⁸. Es de no contacto, y permite la compensación de los parámetros corneales que pueden influenciar la medida de la PIO⁷.
- **Corvis Scheimpflug Technology Tonometer:** igual que el anterior, es de no contacto y sus medidas son independientes o muy poco dependientes del GCC⁷.

- **Tonopén:** es un tonómetro de indentación basado en el principio de Mackay-Marg, que por su pequeño área de indentación es especialmente útil en pacientes con cicatrices corneales³⁸. Se ha visto una correlación positiva entre este tonómetro y el GCC, pero menor que con la TAG⁷.
- **Tonómetro neumático o pneumotonómetro:** es un sistema de no contacto que traduce la fuerza que necesita una columna de aire para aplanar la córnea en PIO, por lo que está altamente influido por el GCC; sus medidas tienden a sobreestimar la PIO respecto a la tonometría de aplanación³⁸.
- **Tonómetro de Schiøtz:** calcula la PIO midiendo la indentación que produce un peso conocido³⁸.

Pero a pesar de todo, la TAG sigue siendo la técnica más extendida para medir la PIO, y muchos de los nuevos tonómetros se usan principalmente en investigación o en contextos clínicos específicos.

IId.- LA CÓRNEA

1.- Recuerdo anatómico básico:

La córnea es un tejido avascular transparente que, además de actuar como una barrera estructural y proteger al ojo frente a infecciones, cumple una función refractiva, contribuyendo a dos tercios del poder refractivo del ojo⁶².

La córnea es horizontalmente oval, y sus medidas son de 11 a 12 mm horizontalmente, y de 9 a 11 mm verticalmente. El limbo es más ancho en las zonas superior e inferior. Es convexa y esférica. El ápex es el punto de máxima curvatura; su radio de curvatura es de 7,8 mm en la cara anterior y 6,6 mm en la endotelial, lo que supone un poder refractivo de unas 43 dioptrías³⁸. Su índice refractivo es de 1,376⁶². Hay un incremento gradual de espesor del

centro a la periferia, por el aumento de colágeno en el estroma periférico. La media del grosor corneal en el ápex es de 550 μ , si bien el intervalo de confianza al 95% de esta media es muy amplio (485-610 μ). En la región perilímbica se puede alcanzar un grosor de hasta 700-800 μ ³⁸. La rigidez del estroma corneal anterior parece ser fundamental para conservar la curvatura corneal⁶².

La córnea está compuesta de componentes celulares, tales como células epiteliales, queratocitos y células endoteliales, así como de componentes no celulares, como colágeno y glicosaminoglicanos. Las células epiteliales derivan del ectodermo, los queratocitos y células endoteliales de la cresta neural.

Las capas corneales son⁶²:

- **Epitelio corneal:** compuesto por 5 a 7 capas de células epiteliales, mide unas 50 micras de espesor. Sus funciones son barrera frente a microbios, agentes químicos y agua, aportar una superficie óptica lisa, junto con la película lagrimal, contribuyendo al poder refractivo del ojo, sus células de Langerhans llevan a cabo importantes funciones inmunológicas.
- **Membrana de Bowman:** no es una verdadera membrana, sino una condensación de colágeno tipo I y V, y proteoglicanos del estroma anterior, de unas 12 micras de espesor, sin capacidad regenerativa (cuando se altera puede dejar cicatriz). Ayuda a mantener la forma corneal.
- **Estroma:** supone el grueso de la córnea, y constituye el 90% de su espesor. Su característica transparencia es el resultado de la precisa organización de las fibras estromales y la matriz extracelular, y de ser un tejido avascular.
- **Membrana de Descemet:** es una estructura elástica, secretada por las células endoteliales, compuesta fundamentalmente de colágeno tipo IV y laminina, de unas 7 micras de espesor, aunque puede llegar a 10 micras con la edad.

- **Endotelio:** monocapa de células hexagonales, metabólicamente activas, de unas 5 micras de espesor. La bomba endotelial bombea agua desde la córnea hacia el humor acuoso para mantener la transparencia corneal. La densidad de células endoteliales en el nacimiento es aproximadamente de unas 3.500 células por mm^2 , sin regenerarse en la edad adulta, por lo que la densidad central disminuye con la edad, aproximadamente un 0,6% al año acompañado de un progresivo pleomorfismo y polimegatismo.

La córnea es uno de los tejidos del cuerpo más sensibles y más densamente inervados, recibiendo su inervación de la rama nasociliar de la primera división del trigémino. La córnea normal es avascular. Recibe los nutrientes principalmente del humor acuoso. Las diminutas irregularidades de la superficie corneal son igualadas por una delgada capa de película lagrimal, que lubrica e hidrata la superficie corneal, aportando oxígeno y otras moléculas fundamentales para su salud.

2.- Importancia del grosor corneal en el glaucoma:

El valor pronóstico del GCC en pacientes con hipertensión ocular es bien conocido, estando implicado como un factor de riesgo en el desarrollo de glaucoma, aunque su papel en otros aspectos del glaucoma y en pacientes con glaucoma establecido es menos cierto⁷.

El GCC demostró ser el predictor independiente más potente para el desarrollo de GPAA en el OHTS y en el EGPS. En el grupo placebo del EGPS se validó el modelo predictivo del OHTS, con un incremento del riesgo de dos veces de desarrollar glaucoma en 5 años por cada 40 micras de disminución del GCC. Por tanto, la medición del GCC podría minimizar el sobretratamiento de pacientes con HTO y córneas gruesas, de la misma manera que podría

justificar el inicio de tratamiento antiglaucomatoso en pacientes sospechosos, con PIO límite y córneas finas, aunque en este último contexto el valor predictivo del GCC es más incierto⁷.

En el Early Manifest Glaucoma Trial⁶³ (EMGT) el GCC apareció como un factor predictivo independiente de progresión de GPAA. A diferencia del OHTS, el EMGT el criterio de elegibilidad no incluyó la PIO, reduciéndose el sesgo de selección. En un estudio longitudinal poblacional para evaluar los factores de riesgo para el GPAA, el Barbados Eye Studies⁶⁴ (BES), se encontró que el GCC era un factor de riesgo independiente para el glaucoma. En otro estudio poblacional, Los Angeles Latino Eye Study⁶⁵ (LALES) la prevalencia de glaucoma fue más alta entre individuos con córneas finas que en individuos con GCC normal o grueso, a todos los niveles de PIO.

Sin embargo, no está aún aclarada la correlación entre pacientes con GPAA y GCC fino, ya que existen resultados contradictorios entre los diversos estudios, ya que otros estudios epidemiológicos mostraron medidas similares de GCC entre ojos glaucomatosos y no glaucomatosos^{7,25}. Los resultados de estudios más recientes son inconsistentes: mientras que unos muestran asociación significativa entre GCC más fino y mayor severidad y riesgo de progresión, otros estudios no encuentran dicha correlación.

Por otro lado, se ha visto mayor asociación de córneas finas con glaucoma de tensión normal, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma primario de ángulo cerrado que en pacientes con GPAA o en controles normales, en algunos estudios, pero no en otros⁷.

Las fórmulas disponibles para corregir las medidas de la PIO según el GCC no mejoran el modelo de predicción original para el desarrollo de GPAA. De Saint Sardos et al⁶⁶ publicó que era improbable que la PIO ajustada por el GCC mejorara a la tonometría como herramienta de cribado para GPAA en la población de riesgo. Nuevos métodos de tonometría están potencialmente menos influenciados por el GCC, pero su uso clínico es limitado.

Con todo, la influencia del GCC en el riesgo de glaucoma se debe a algo más que a un artefacto de medición de la tonometría, y el GCC puede ser un biomarcador de factores estructurales o físicos involucrados en la patogénesis del GPAA, pudiendo existir además, asociaciones biológicas y genéticas entre el espesor corneal y el glaucoma. Se han propuesto varios mecanismos potenciales respecto a la relación entre el GCC y glaucoma:

- **Rigidez de la lámina cribosa, la pared del canal escleral y la esclera peripapilar:**

El daño mecánico en el glaucoma implica a las propiedades biomecánicas de la cabeza del nervio óptico, principalmente relacionadas con la PIO. Los cambios inducidos por la presión incluyen adelgazamiento regional, estiramiento y deformación de estos tejidos. Varios factores, como la edad, PIO crónicamente elevada, grado de daño glaucomatoso y tamaño del disco (diámetro del canal escleral) parecen influenciar la susceptibilidad de cada papila a un nivel de PIO dado. Se ha sugerido que los parámetros como el GCC, la histéresis corneal y otras variables corneales, podrían estar directa o indirectamente relacionados con la respuesta de la CNO al daño inducido por la presión ocular⁶⁷, determinando la susceptibilidad estructural al daño del nervio óptico, dada la continuidad anatómica de la córnea con estas estructuras. El estroma corneal y la esclera se desarrollan del mesoderma; además, a pesar de las diferencias en el desarrollo embriológico, el colágeno del estroma corneal se continúa con la esclera y la lámina cribosa. Así pues, parece posible que la córnea, esclera y lámina cribosa muestren similares características biomecánicas⁶⁸. Es aun controvertido si existe una asociación biológica subyacente entre las dimensiones corneales y las propiedades biomecánicas de la lámina cribosa o la esclera peripapilar. El canal escleral, la única abertura en un globo presurizado, es el área que soporta el mayor estrés. El inicio de la córnea se continúa con la pared escleral posterior, por lo que se especula que la histéresis

corneal sirve como una medida indicativa de la capacidad del segmento posterior para resistir el estrés²⁰. Ensayos experimentales en ratones han mostrado que la tensión sobre una esclera más rígida y con mayor resistencia a la deformación es menos susceptible de daño glaucomatoso. Las corneas más finas podrían ser un marcador de discos más deformables, aumentando la susceptibilidad a los efectos de la PIO, en tanto que un incremento del espesor corneal puede indicar globos más rígidos y resistentes, incluyendo la lámina cribosa⁵⁸. Algunos estudios han mostrado que tras bajar de forma significativa la PIO, la extensión de los movimientos de la lámina está incrementada en individuos con córneas finas comparado con los de córneas gruesas, y, además, la mejoría del aporte sanguíneo al anillo neuroretiniano tras dicha reducción de PIO, es menor en individuos con córneas finas comparados con aquellos con córneas gruesas. Esto apoya la hipótesis de que los ojos con un GCC más fino pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar glaucoma debido a láminas que son más susceptibles de ser desplazadas en respuesta a los cambios de PIO. Sin embargo, otros estudios no encuentran tal asociación para cambios moderados en torno a 5 mm Hg, o encontraron correlaciones insignificantes entre el GCC y la distorsión de la lámina cribosa³⁴. La disparidad de los hallazgos puede explicarse por la influencia de la duración y severidad del glaucoma en el comportamiento de la lámina cribosa en respuesta a los cambios de PIO⁷.

- **Daño en la vasculatura por los movimientos repetidos de la lámina cribosa:** en pacientes con GCC más fino, la vasculatura puede dañarse debido a los movimientos repetidos de la lámina cribosa, por lo que, como consecuencia, puede ser menos capaz de responder a la reducción de la PIO con un beneficioso aumento en el flujo sanguíneo. Esto sugiere una interrelación entre las propiedades topográficas y vasculares de la CNO⁵⁸.

- **Daño oxidativo:** otra hipótesis menos probable, es que una córnea delgada puede permitir el paso de más oxígeno en el ángulo de la cámara anterior, dando lugar a daño oxidativo en las células de la malla trabecular, y aumento de la PIO^{7, 34}.
- **Factores genéticos:** el GCC podría constituir un biomarcador de un genotipo glaucomatoso, en el cual algunos genes que ejercen su influencia sobre el GCC pueden también actuar sobre otros tejidos de más directa influencia en el glaucoma, tales como la malla trabecular, la capa de fibras nerviosas o la lámina cribosa³⁴.

En cualquier caso, las guías de recomendaciones consensuadas de la Academia americana de Oftalmología indican que debería realizarse una medida del GCC en la exploración inicial a todo paciente con sospecha de glaucoma y aquellos diagnosticados de GPAA²⁷.

3.- Tratamiento antiglaucomatoso y GCC:

Se sabe que la medicación hipotensora ocular puede alterar el espesor corneal. En este sentido, son muchos los estudios que han publicado una asociación entre los análogos de prostaglandinas tópicos, incluyendo Latanoprost y Tafluprost, y un descenso significativo en el GCC²⁰, posiblemente debido a la modificación de la matrix extracelular; aunque si bien es cierto que otros no han mostrado tal asociación, o incluso han encontrado un aumento del GCC con el uso de análogos de prostaglandinas⁷. También se ha observado que las lecturas de la PIO con TAG se encuentran significativamente infraestimadas bajo tratamiento con análogos de prostaglandinas, y dicha infraestimación fue mayor en ojos con más bajos valores de histéresis corneal; este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de valorar la eficacia del tratamiento antiglaucomatoso²⁰.

Los β bloqueantes tópicos se han asociado a un incremento reversible en el GCC, en tanto que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar descompensación corneal

irreversible incrementando el espesor corneal en ojos con enfermedades corneales de base, aunque no alteran de forma significativa el GCC en córneas sanas⁷.

Por otro lado, el grosor corneal puede tener efecto en la respuesta al tratamiento, como de observó en el OHTS, en el que la córneas gruesas se asociaron con una disminución menos significativa de la PIO después de iniciar el tratamiento hipotensor, aunque otros autores no encontraron relación significativa entre la penetración ocular del Travoprost y el GCC⁷.

En un estudio sobre trabeculoplastia láser selectiva como tratamiento primario para el GPAA e hipertensión ocular, el porcentaje de reducción de la PIO después del láser fue significativamente mayor en ojos con córneas finas⁷.

4.- Aspectos genéticos:

El GCC es uno de los rasgos humanos más heredables, lo que podría explicar algunos aspectos genéticos de la predisposición familiar a glaucoma, pero los estudios sobre la asociación genética entre GCC y GPAA no son concluyentes; así, mientras que hay estudios que encuentran asociación entre mutaciones genéticas que conducen a córneas finas y pacientes con glaucoma avanzado, otros estudios grandes multicéntricos no encuentran tal correlación genética entre GCC y GPAA⁷.

5.- Determinación del GCC: Pentacam

El Pentacam (*figura 7*) es un sistema óptico de no contacto que consta de una cámara tipo Scheimpflug rotacional, capaz de crear una panorámica en tiempo real del segmento anterior, desde la superficie anterior de la córnea hasta la parte posterior del cristalino. Captura unas 50 imágenes de hendidura individuales de elevada resolución, en tan solo 2 segundos, al

girar alrededor del ojo de 0 a 180°. Dispone además de 2 cámaras, una para controlar la fijación y corregir cualquier movimiento del ojo, y otra para capturar las imágenes de hendidura. Las imágenes se digitalizan, generando un modelo virtual del segmento anterior, permitiendo la reconstrucción tridimensional corneal, evaluar sus curvaturas anterior y posterior, además de crear un mapa paquimétrico⁶⁹. Calcula el espesor de toda la córnea tomando medidas perpendiculares a la superficie cada micra. Tiene la ventaja añadida de localizar automáticamente el ápex corneal.

El Pentacam aporta distintos valores de grosor corneal central:

- Centro de la pupila (GCP), con reproducibilidad probada¹⁹
- Ápex (GCA): es el punto de máxima curvatura o altura; típicamente se encuentra temporal al centro de la pupila¹
- Posición más fina (GCMF), situada normalmente en el área central, salvo patología.

Usando Pentacam, se ha visto que el GCMF se localiza más frecuentemente en el cuadrante ínfero-temporal, en el 79,4% según Sáenz-Francés et al¹⁹. Autores que consideran que el Pentacam muestra más alta reproducibilidad inter-observador que la paquimetría ultrasónica, se piensa que por la capacidad de la primera técnica de detectar automáticamente el centro de la córnea²⁵.



Figura 7: Pentacam

6.- Variabilidad del GCC

Las medidas del GCC pueden variar según la raza, edad, sexo y otros factores ambientales, lo cual puede confundir su relación con el glaucoma.

Así, se ha encontrado que los africanos (518-533 micras), indios (511-514 micras), mongoles (495-514 micras) y japoneses (517-532 micras) tienen córneas más finas que los blancos (542-558 micras), hispanos (547 micras), coreanos (554 micras) y chinos (540-542micras)⁷. Por tanto, las diferencias raciales en el GCC deberían tenerse en cuenta en la interpretación de la PIO, y puede explicar las mayores tasas de glaucoma en ciertas poblaciones. Así, en el OHTS la etnia afro-americana fue predictiva para GPAA en el análisis univariante, pero no fue significativa en el multivariante, después de la inclusión del GCC en el modelo, lo cual sugiere que el incremento de susceptibilidad en afro-americanos podría explicarse parcialmente por córneas finas⁶.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han encontrado que los hombres tienen córneas más gruesas comparadas con las mujeres⁷.

El GCC también puede variar con la edad, con una pequeña pero significativa relación inversa (2-10 micras por década), publicado por la mayoría de estudios transversales, y comparable a los datos longitudinales del OHTS (6 micras por década)⁷. Según lo anterior, se requeriría más de 20 años para que el cambio en el GCC sea significativo y requiera de nueva medida. Sin embargo, otros autores no han detectado variaciones significativas del GCC con la edad¹⁹.

El GCC es también influenciado por los factores ambientales, tales como ojo seco y lentes de contacto, que se asocian a disminución del GCC, mientras que ocupaciones en el interior y el sueño se asocian con un incremento en GCC⁷.

Los tratamientos hipotensores oculares también han mostrado alterar el espesor corneal, como se mencionó en el apartado “Tratamiento antiglaucomatoso y GCC”.

El uso de diferentes dispositivos de medida también influye en medidas variables del GCC. En el contexto de del manejo de glaucoma se recomienda medidas del GCC mediante paquimetría ultrasónica, método usado en el OHTS, EMGTS y EGPS. Otros métodos de medida, incluyendo los basados en Schleimflug, OCT, microscopia especular y topografía de barrido (scanning slit topography), suministran medidas que se correlacionan con las de la paquimetría ultrasónica, pero que muestran diferencias clínicamente significativas, lo cual implica que no pueden intercambiarse⁷.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO

Y OBJETIVOS

I.- JUSTIFICACIÓN

Se estima que una gran proporción, en torno al 50-90% de pacientes con glaucoma permanece sin diagnosticar en países desarrollados, en vías de desarrollo y en el tercer mundo. Dado que no existe aún un adecuado test diagnóstico con suficiente precisión, el cribado general de glaucoma resultaría en un número inaceptablemente alto de falsos positivos. Por tanto, para que los programas de cribado sean efectivos, es importante seleccionar a los participantes con riesgo sustancial³⁵.

Un mejor conocimiento del perfil de riesgo de glaucoma podría permitir una actualización en el manejo de estos pacientes, optimizando el seguimiento, ahorrando tiempo, mejorando la calidad de vida, diferenciando los protocolos de estudios de seguimiento entre las distintas categorías de riesgo, con frecuencia más alta de los test de cribado en los de alto riesgo (daño

estructural detectable), y protocolo de seguimiento más laxo para las evaluaciones clínicas en los de riesgo bajo (ausencia de daño estructural). Un mejor conocimiento del perfil de riesgo permitiría también orientar la prescripción de tratamiento, con un inicio precoz en aquellos con daño preclínico o con puntuación de alto riesgo.

La tonometría es una parte esencial del diagnóstico, pero por si sola tiene poca sensibilidad para detectar glaucoma.

Se considera de forma mayoritaria que el espesor corneal central es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma en pacientes con hipertensión ocular, aunque no ha podido demostrarse en todos los estudios, de la misma manera que existen resultados contradictorios respecto a la asociación de GPAA y GCC fino, no encontrándose siempre diferencias significativas entre el GCC en sujetos sanos y pacientes con glaucoma.

El advenimiento del Pentacam permite obtener distintas medidas de grosor corneal central, así como otras mediciones corneales y de cámara anterior que no han sido apenas estudiadas en su relación con el glaucoma.

La principal manera de detectar glaucoma es el examen de la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas mediante oftalmoscopia o mediante técnicas de imagen como la SD-OCT. Sin embargo, el cada vez mayor número de parámetros de OCT para el manejo del glaucoma, la mayoría altamente relacionados entre ellos, puede dificultar la integración de los datos y suponer un dilema a los clínicos, sobre todo en los estadios iniciales, cuando muchas veces, los cambios estructurales son contradictorios, por lo que deben ser reducidos a un mínimo, usando un análisis combinado que facilite las decisiones clínicas¹⁵.

Pese a que la OCT se ha convertido en herramienta diagnóstica básica en los pacientes con glaucoma y en el despistaje del mismo, no todos los parámetros medidos por este aparato tienen igual capacidad discriminativa entre sujetos sanos y con glaucoma, no existiendo

consenso sobre la superioridad de unos protocolos de análisis sobre otros (análisis de capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar, análisis de la cabeza del nervio óptico y análisis de células ganglionares macular). Tampoco hay acuerdo definitivo sobre que parámetro de cada uno de estos análisis es el de mayor capacidad discriminativa entre sanos y glaucoma, variando, además, según el modelo de tomógrafo analizado.

Además de lo anterior, poco se ha estudiado sobre que parámetro tomográfico es mejor atendiendo a la categorización dada por la base de datos normativos de cada tomógrafo, expresado en código de colores, a pesar de ser esta clasificación y no los valores numéricos en sí, lo realmente tenido en cuenta en la práctica clínica habitual.

También, se ha estudiado ampliamente pero de nuevo sin acuerdo, si existe correlación entre el GCC y parámetros de OCT.

Por último, existen resultados dispares en cuanto a la influencia del tamaño del disco óptico, de gran variabilidad entre sujetos normales, en las mediciones de la OCT, especialmente en el espesor de la CFNRp.

Este estudio pretende analizar estas cuestiones en nuestro medio, utilizando como herramientas diagnósticas el Pentacam y el SD-OCT Cirrus.

II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

Aunque se trata de un estudio exploratorio, se parte de las siguientes hipótesis:

1. El GCC está relacionado con la presencia de glaucoma

2. El mejor parámetro tomográfico, medido por SD-OCT Cirrus, de acuerdo con gran parte de los estudios analizados, en cuanto a su capacidad discriminativa entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma es el grosor promedio CFNRp.

Quedan por determinar, además, las demás cuestiones.

III.- OBJETIVOS

IIIa.- OBJETIVO PRINCIPAL

El propósito de este estudio es analizar y comparar la capacidad discriminativa entre sujetos sanos y con glaucoma, de diversas variables corneales y de cámara anterior obtenidas con Pentacam, así como de aquellas obtenidas mediante SD-OCT Cirrus con los protocolos de CFNRp y CNO, y protocolo de ACG (complejo células ganglionares-plexiforme interna macular). De las variables obtenidas mediante SD-OCT Cirrus, se analizarán, tanto variables cuantitativas (medidas directas) como variables cualitativas (categorización, traducida en código de color, referido a la base de datos normativos incorporada al tomógrafo).

IIIb.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Correlacionar el espesor corneal central en el ápex, medido con Pentacam con la variable de mayor capacidad discriminativa entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma de los análisis obtenidos mediante SD-OCT Cirrus de las siguientes localizaciones:
 - a. Capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar
 - b. Cabeza de nervio óptico

- c. Análisis de células ganglionares en área macular
- 2. Correlacionar la variable de mayor capacidad discriminativa entre sujetos sanos y pacientes con glaucoma, obtenida mediante Pentacam (en caso de que ésta sea diferente del espesor corneal central en el ápex) con la variable de mayor capacidad discriminativa entre sanos y glaucoma, de los análisis obtenidos mediante SD-OCT Cirrus de las siguientes localizaciones:
 - a. Capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar
 - b. Cabeza de nervio óptico
 - c. Análisis de células ganglionares en área macular
- 3. Correlacionar el área de disco, parámetro morfométrico de la cabeza del nervio óptico, con:
 - a. El GCC en el ápex, GCC posición más fina y volumen corneal
 - b. El grosor promedio de la CFNRp obtenido mediante SD-OCT Cirrus
 - c. Los restantes parámetros de la CNO: área de anillo, proporción C/D promedio y vertical, y volumen de la copa.

MATERIAL Y MÉTODOS

I.- DISEÑO Y ASPECTOS ÉTICOS

Ia.- DISEÑO

Se trata de un estudio de corte transversal sobre utilidad de una prueba diagnóstica, utilizando pacientes con la enfermedad (casos) y sujetos sin la enfermedad (controles). Por tanto, sería un estudio de diseño híbrido (serie de casos con caso control, estudio descriptivo transversal).

Se incluye un solo ojo de cada sujeto.

El emparejamiento por casos-controles se hace por el error refractivo, siendo la media del error refractivo de los casos 0,155 (desviación estándar 1,55), y la de los controles 0,109 (desviación estándar 1,01). Todos eran de raza caucásica e igual entorno geográfico.

Cálculo muestral: en la medida en que había un número limitado de sujetos para incluir en el estudio, no se hizo "a priori" un cálculo del tamaño muestral. El objetivo del estudio no

es tanto establecer resultados aplicables a otras muestras como plantear la situación actual de práctica clínica en nuestro Centro, por lo que los contrastes estadísticos no tienen tanta trascendencia. Con los resultados obtenidos podremos plantear nuevas hipótesis conceptuales, operativas y estadísticas, que permitan confirmarlos o por el contrario rechazarlos. En los análisis bivariantes en este estudio preliminar se considerará de significación estadística para evaluar el error alfa una $p < 0.0001$, lo que en la corrección de Bonferroni supone 100 comparaciones. En los análisis multivariantes de regresión logística se considerarán una p de inclusión <0.05 y una p de exclusión de 0.10.

Enfermedad en estudio: el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)

Ámbito del estudio: Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Universitario de Málaga, centro docente y de referencia de las áreas sanitarias adscritas al mismo.

Ib.- ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se acoge a las recomendaciones de buena práctica clínica y normativa legal al respecto, y se realizó respetando en todo momento los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que atañen a la investigación biomédica con seres humanos, cumpliendo con los criterios de la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, y considerado ética y metodológicamente correcto por el Comité de Ética local (Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga).

Todos los pacientes fueron verbalmente informados durante la visita de inclusión en el estudio de todos los detalles relacionados con su participación en el mismo, quedando recogido su libre consentimiento por escrito antes de la inclusión en el estudio.

En la base de datos, éstos se recogen de forma anonimizada, garantizándose en todo momento la protección de la intimidad personal, el anonimato de los pacientes y el

tratamiento confidencial de los datos personales, según la normativa vigente: Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos (RGPD).

II.- POBLACIÓN EN ESTUDIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

IIa.- POBLACIÓN EN ESTUDIO

Sujetos con la patología del estudio: pacientes diagnosticados de glaucoma que están en seguimiento por la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM).

Controles: reclutados entre voluntarios del personal del HRUM, afines sin lazos de consanguinidad, y pacientes sanos que acuden a revisión rutinaria a consultas de Oftalmología.

IIb.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Grupo control

1. Estar exento de patología oftalmológica y neurológica. Se permite un error refractivo de hasta ± 5 d de esfera y ± 3 d de cilindro.
2. Tener una PIO menor o igual a 21 mm Hg
3. Presentar una apariencia de disco óptico normal, no glaucomatosa, descartando los sospechosos de glaucoma (escotaduras en el anillo neuroretiniano, hemorragias, área de palidez localizada, asimetría en la relación excavación/disco horizontal y vertical entre ambos ojos mayor de 0,2).
4. Tener un CV compatible con la normalidad, sin signos de glaucoma.

Se incluye sólo un ojo de cada participante, y la inclusión es aleatoria, siempre que no reúna criterios de exclusión. A cada sujeto de estudio se le realiza una historia oftalmológica, autorrefractometría, mejor agudeza visual corregida, biomicroscopía anterior, presión intraocular con tonometría de aplanación, y funduscopya estereoscópica mediante lente de no contacto Volk SuperField en lámpara de hendidura, para seleccionar a los que cumplan los requisitos para el estudio. En el ojo elegido, se le realiza un campo visual automatizado Humphrey; y si éste no es fiable, se le realiza en el otro ojo siempre y cuando el segundo ojo reúna también criterios de inclusión.

2.- Grupo casos: pacientes con la patología en estudio

Los pacientes con la patología en estudio, GPAA, deben reunir los siguientes criterios:

1. Tener evidencia de daño glaucomatoso, determinado por la apariencia de la cabeza del nervio óptico
2. Reunir los criterios diagnósticos del déficit campimétrico glaucomatoso (sin enfermedad de la retina o neurológica que afecte el campo visual), según las normas de la Sociedad Europea del Glaucoma (EGS): el déficit campimétrico se considera significativo en estas circunstancias:
 - a. Prueba anómala del hemicampo glaucomatoso, confirmada con dos test consecutivos, o
 - b. Confirmación de 3 puntos en dos pruebas consecutivas con una probabilidad $p < 5\%$ de normalidad; uno de los valores de p debe ser $< 1\%$; ninguno de los puntos debe estar próximo a la mancha ciega, o
 - c. CPSD (desviación estándar corregida del patrón) de $< 5\%$ si el campo visual es, por lo demás, normal, confirmada en dos pruebas consecutivas.

3. Presentar un ángulo abierto en la gonioscopia, sin signos de glaucoma secundario (pseudoexfoliación, pigmento anómalo, neovascularización...)

La selección de casos se hace por "muestra de conveniencia", es decir el muestreo fue no probabilístico, no hubo un muestreo aleatorio (se eligieron los sujetos según su disponibilidad).

El glaucoma es clasificado según los criterios de Hodapp:

- a. Daño glaucomatoso inicial:
 - i. MD < -6 dB
 - ii. Menos de 19 puntos con una p < 5% de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad p < 1%
 - iii. Ausencia de sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales
- b. Daño glaucomatoso moderado:
 - i. MD < -12 dB
 - ii. Menos de 37 puntos con una p < 5% de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad < 1%
 - iii. Ausencia de defectos absolutos (0db) en los 5 grados centrales
 - iv. Tan solo un hemisferio puede tener sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales.
- c. Daño glaucomatoso avanzado:
 - i. MD > -12 dB
 - ii. Más de 37 puntos con una probabilidad p < 5% de ser normales y/o más de 20 puntos con una probabilidad p < 1%
 - iii. Defecto absoluto (0 dB) en los 5 grados centrales
 - iv. Sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales de ambos hemisferios

IIC.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Para pacientes con glaucoma:

- Padecer glaucoma de ángulo abierto secundario (glaucoma esteroideo, uveítico, neovascular, pseudoexfoliativo, pigmentario, o traumático)
- Padecer glaucoma terminal

2.- Criterios de exclusión generales:

- Ser menor de 18 años
- Defecto esférico mayor de 5 dioptrías esféricas, o 3 o más dioptrías de astigmatismo
- Mejor agudeza visual corregida peor de 0,8 en escala decimal, 0,1 logMAR
- Campimetría de baja fiabilidad (pérdidas de fijación >25% salvo que mancha ciega sea visible en el mapa de grises, falsos positivos y falsos negativos >33%)
- OCT de baja calidad (señal <6 o artefactos por fallo en algoritmo de segmentación)
- Historia de enfermedad neurooftalmológica
- Opacidades corneales o de cristalino que impidan una adecuada visualización de la papila u obtención adecuada de las medidas.
- Alteraciones en la morfología de la cabeza del nervio óptico, tales como disco inclinado, drusas papilares, foseta papilar...
- Retinopatía que afecte a la medición de la cabeza de nervio óptico, CGPIm y/o CFNRp
- Cirugías oculares previas

III.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO

A todos los pacientes, a parte de la historia clínica y exploración básica oftalmológica, se les realiza:

- Topografía corneal Pentacam
- SD-OCT Cirrus, modelo 5000, versión 9.5. Protocolos de adquisición:
 - Cubo macular 512 x 128: Esta exploración genera un cubo de datos mediante una rejilla cuadrada de 6 mm adquiriendo una serie de 128 líneas de tomografía horizontales con 512 tomografías A cada una.
 - Cubo de disco óptico 200 x 200: Esta exploración genera un cubo de datos mediante una rejilla cuadrada de 6 mm adquiriendo una serie de 200 líneas de tomografía horizontales con 200 tomografías A cada una. La superposición del patrón de tomografía está formada por anillos concéntricos que facilitan la alineación del disco óptico (*figura 8*).

Se revisaron todas las tomografías para comprobar la calidad de las mismas. Para ser aceptada como válida, la imagen tomográfica de OCT debía de aparecer completa, sin aparecer truncada en ninguno de sus extremos, la densidad de color homogénea de extremo a extremo, sin áreas de fallos de captación de datos, y la intensidad de señal debía de 6 como mínimo. Se comprobó la ausencia de artefactos y la ausencia de fallos en el algoritmo de segmentación, así como que el centrado de las imágenes era correcto; el centrado del barrido circular en las tomografías de disco óptico fue siempre automático, sin modificación manual. Se aplicaron los protocolos de análisis:

- RNFL y ONH: Optic Disc Cube 200x200 (análisis de la CFNRp y de la CNO): El tomógrafo Cirrus extrae el valor del espesor de la CFNRp de un círculo centrado en

el disco óptico, de 1,73 mm de radio, y lo compara con una base de datos normativos propia del tomógrafo.

- Análisis de células ganglionares: Macular Cube 512x128

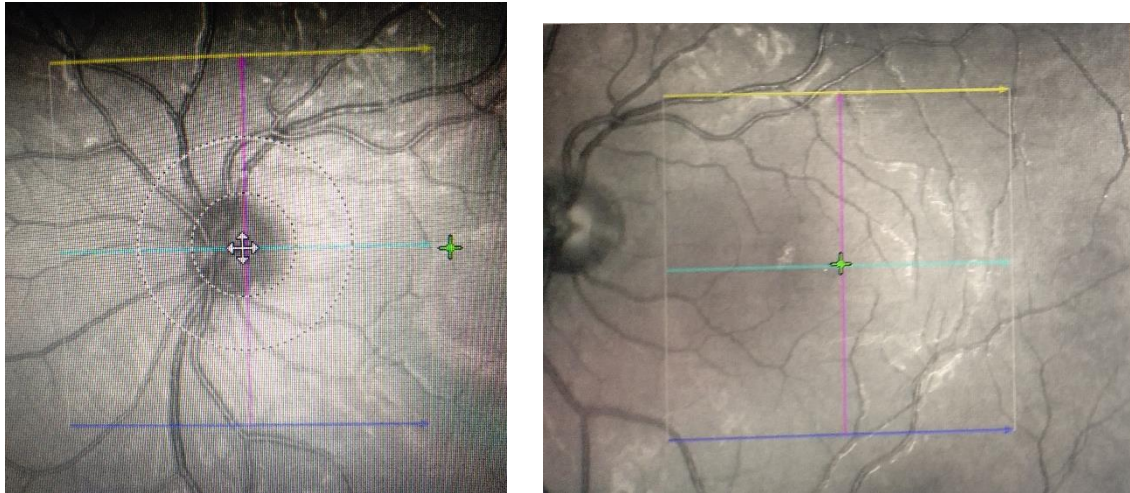


Figura 8: imágenes del fondo de ojo mostrando herramientas de alineación de mácula y papila

IV.- GENERACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

IVa.-VARIABLES OBTENIDAS CON PENTACAM:

De la topografía corneal realizada con la Pentacam se recogerán los siguientes valores (figura 9):

- Grosor corneal en el centro pupilar, medido en micras
- Grosor corneal en el ápex, medido en micras
- Grosor corneal en posición más fina, medido en micras

- Volumen corneal, medido en milímetros cúbicos
- Profundidad de la cámara anterior, medido en milímetros

IVb.- VARIABLES OBTENIDAS CON SD-OCT CIRRUS:

Se recogerán las siguientes variables determinadas mediante SD-OCT Cirrus (*figuras 10 a 13*):

1.- Variables cuantitativas:

a) Variables de la cabeza de nervio óptico:

- Área de disco, medido en milímetros cuadrados
- Área del borde o área del anillo, medido en milímetros cuadrados
- Proporción de copa/disco promedio
- Proporción copa/disco vertical
- Volumen de la copa medido en milímetros cúbicos.

b) Variables de la capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar:

- Grosor promedio, medido en micras
- Grosor cuadrante inferior, medido en micras
- Grosor cuadrante superior, medido en micras
- Grosor sector temporal superior (11 en OD y 1 en OI) , medido en micras
- Grosor sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI) , medido en micras

c) Variables del análisis de células ganglionares macular:

- Grosor promedio, en micras
- Grosor mínimo, en micras

- Grosor del sector temporal superior, en micras
- Grosor del sector temporal inferior, en micras

2.- Variables cualitativas

Todas las variables cuantitativas, a excepción del área de disco, tiene su correspondiente variable cualitativa. Cada color asignado por el tomógrafo se hace corresponder con un grado, de la siguiente manera:

- Blanco: 1
- Verde: 2
- Amarillo: 3
- Rojo: 4

Los valores en color gris son considerados “no válidos”, y, por tanto, no considerados en los análisis (solo presentes en algunos valores del análisis de la CNO), puesto que el tomógrafo no es capaz de asignarle ninguna categoría.

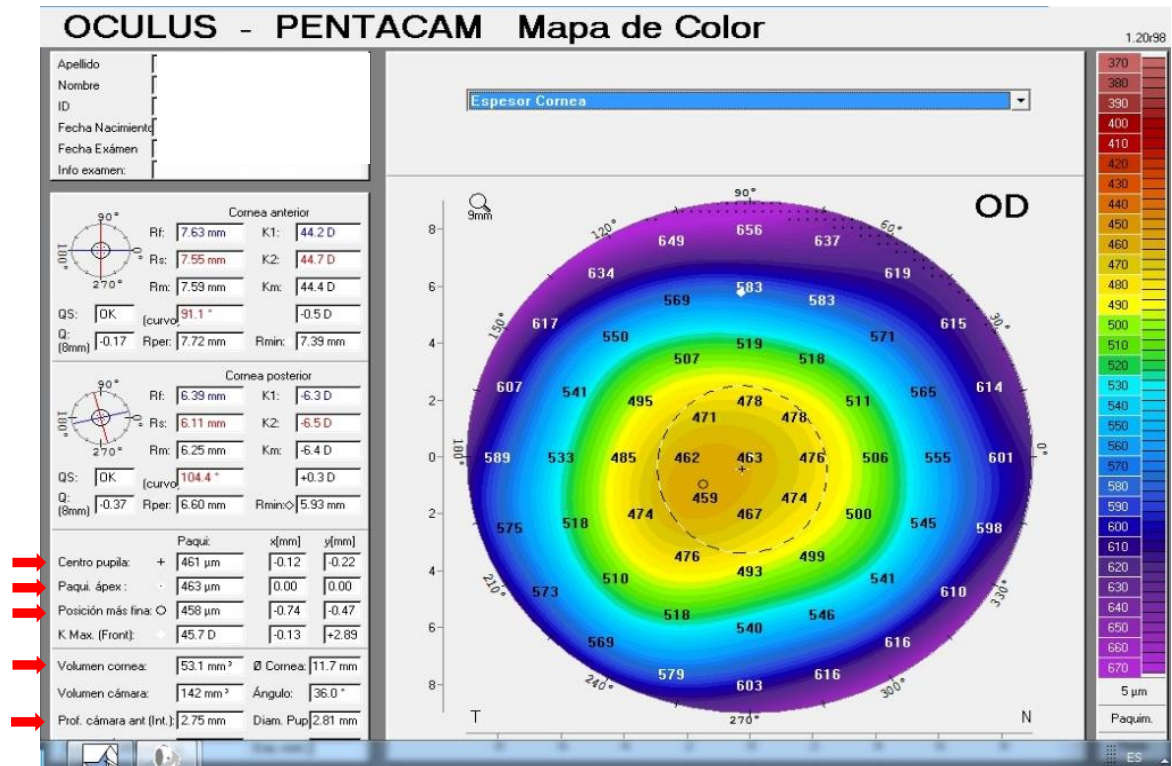


Figura 9: ejemplo de paquimetría Pentacam. Las flechas rojas indican las variables consideradas en el estudio.

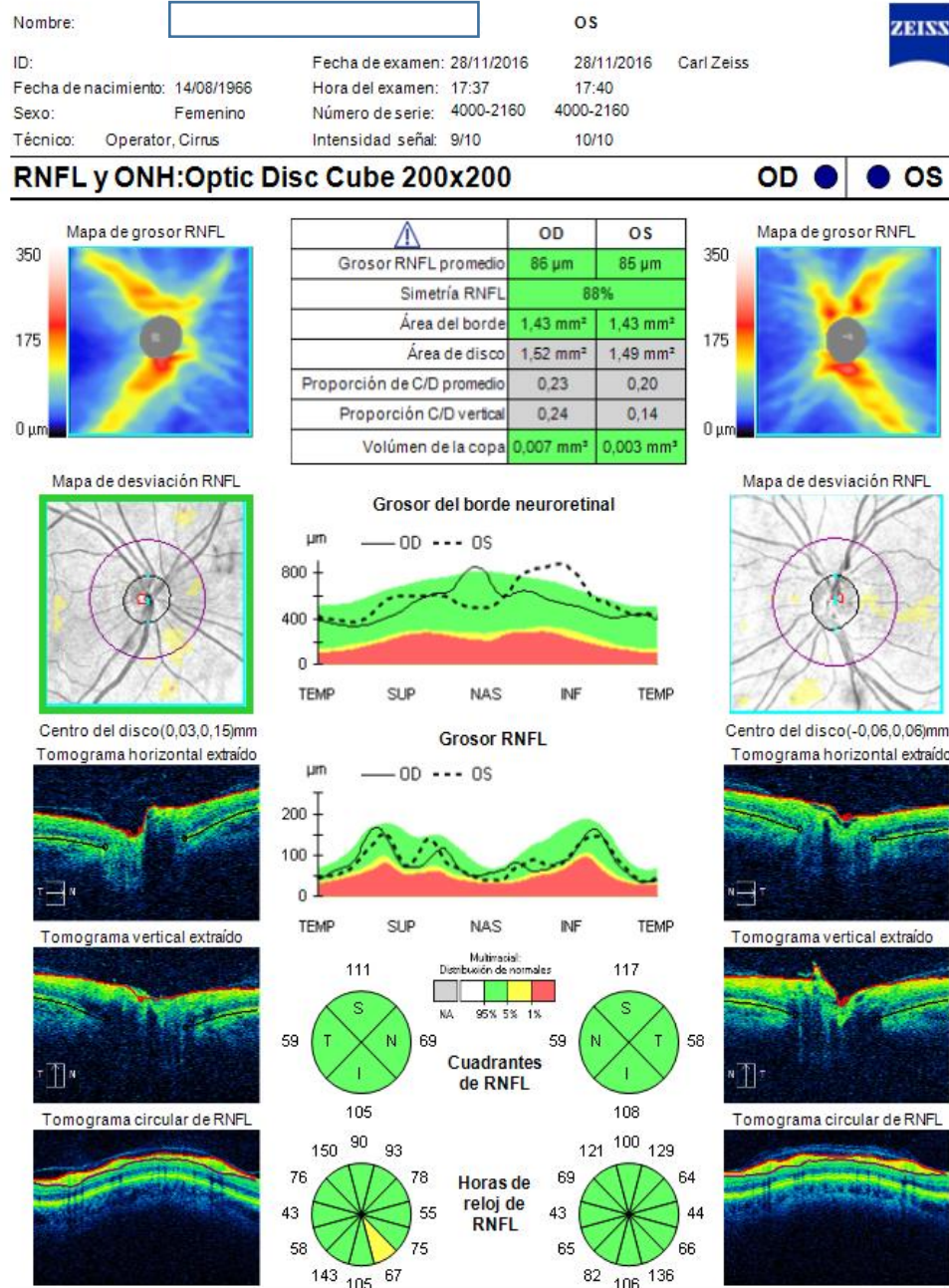


Figura 10: ejemplo de análisis de CNO y CFNRP con SD-OCT-Cirrus en control sano

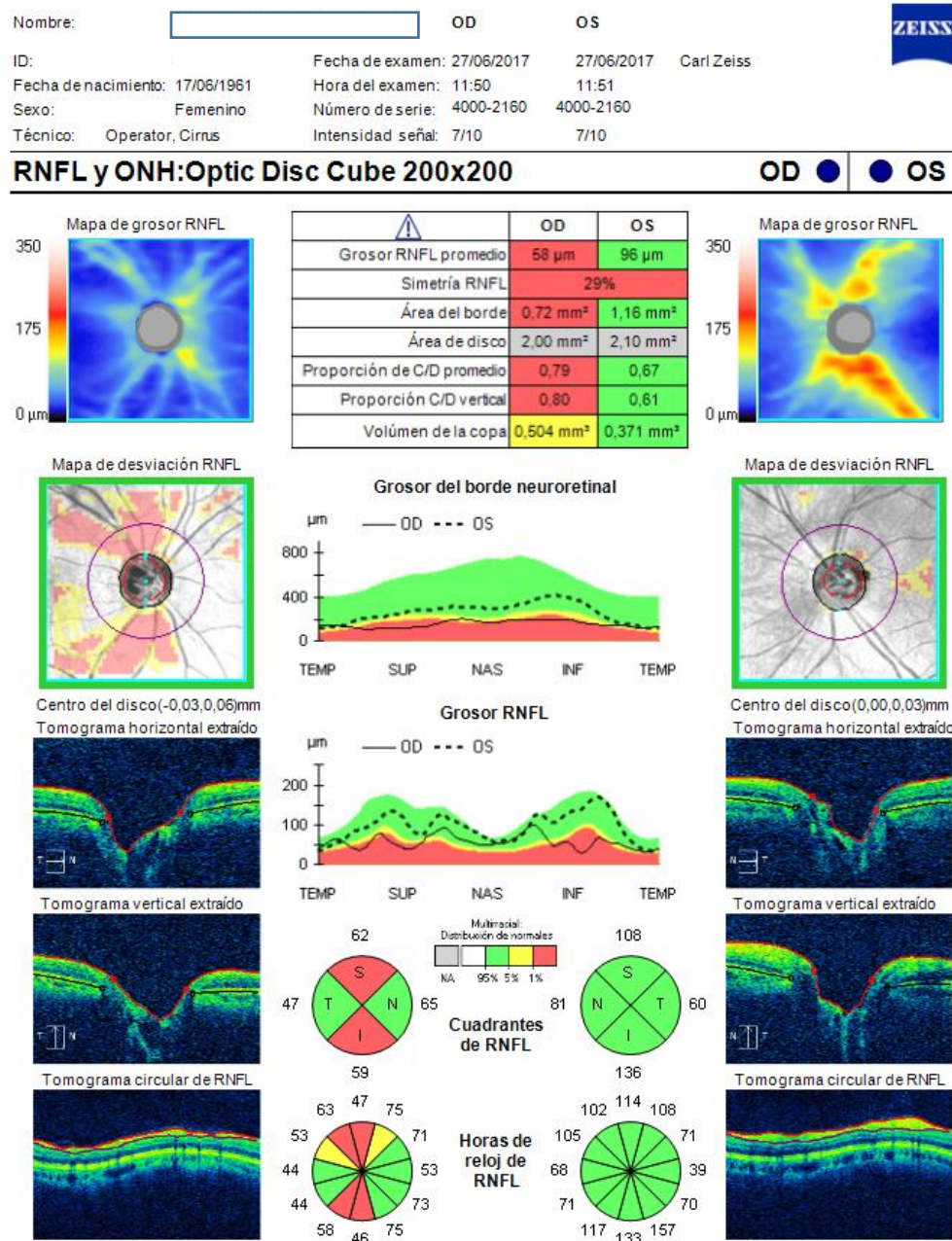


Figura 11: ejemplo de análisis de CNO y CFNRp con SD-OCT-Cirrus en paciente con glaucoma ojo derecho (caso)

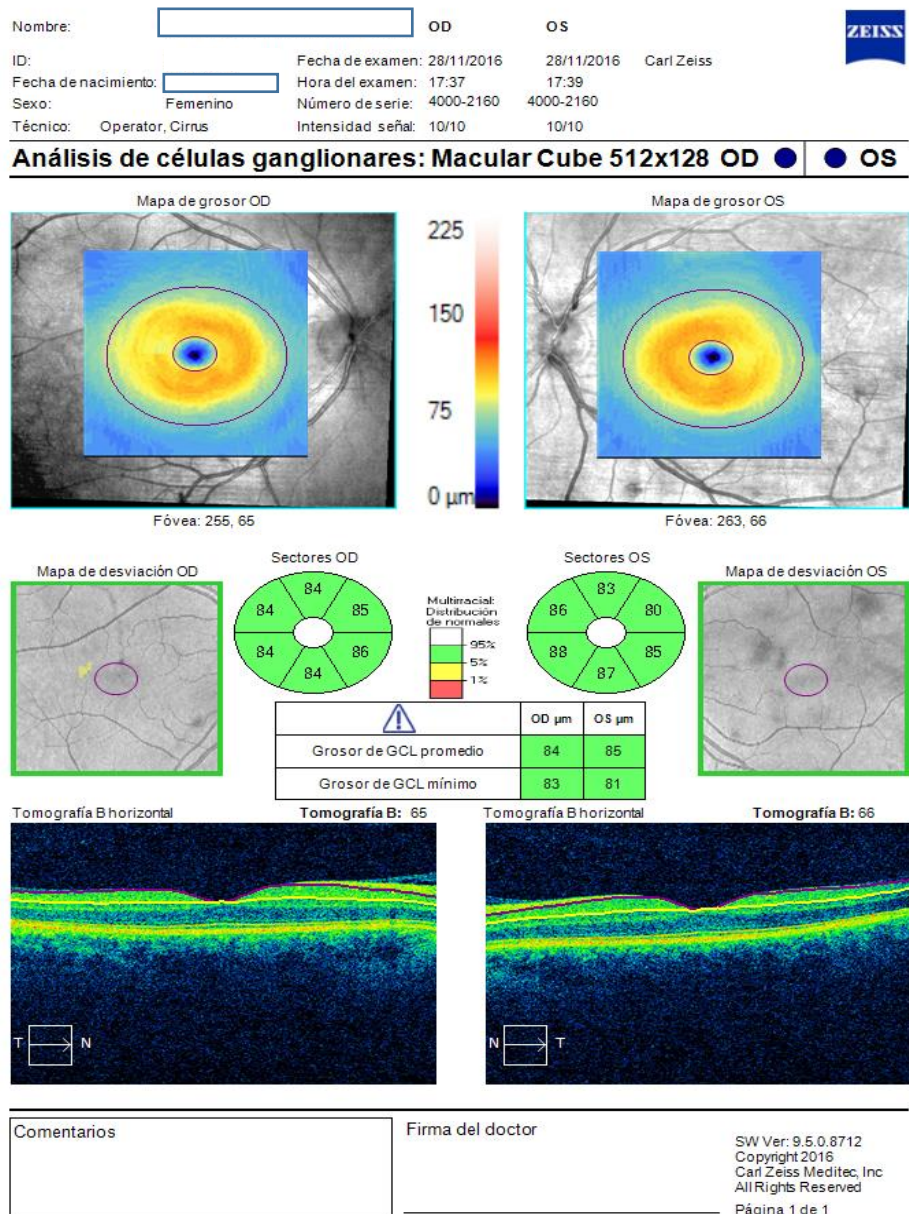


Figura 12: ejemplo de análisis de análisis de células ganglionares macular (ACGm) con SD-OCT-Cirrus en control sano.

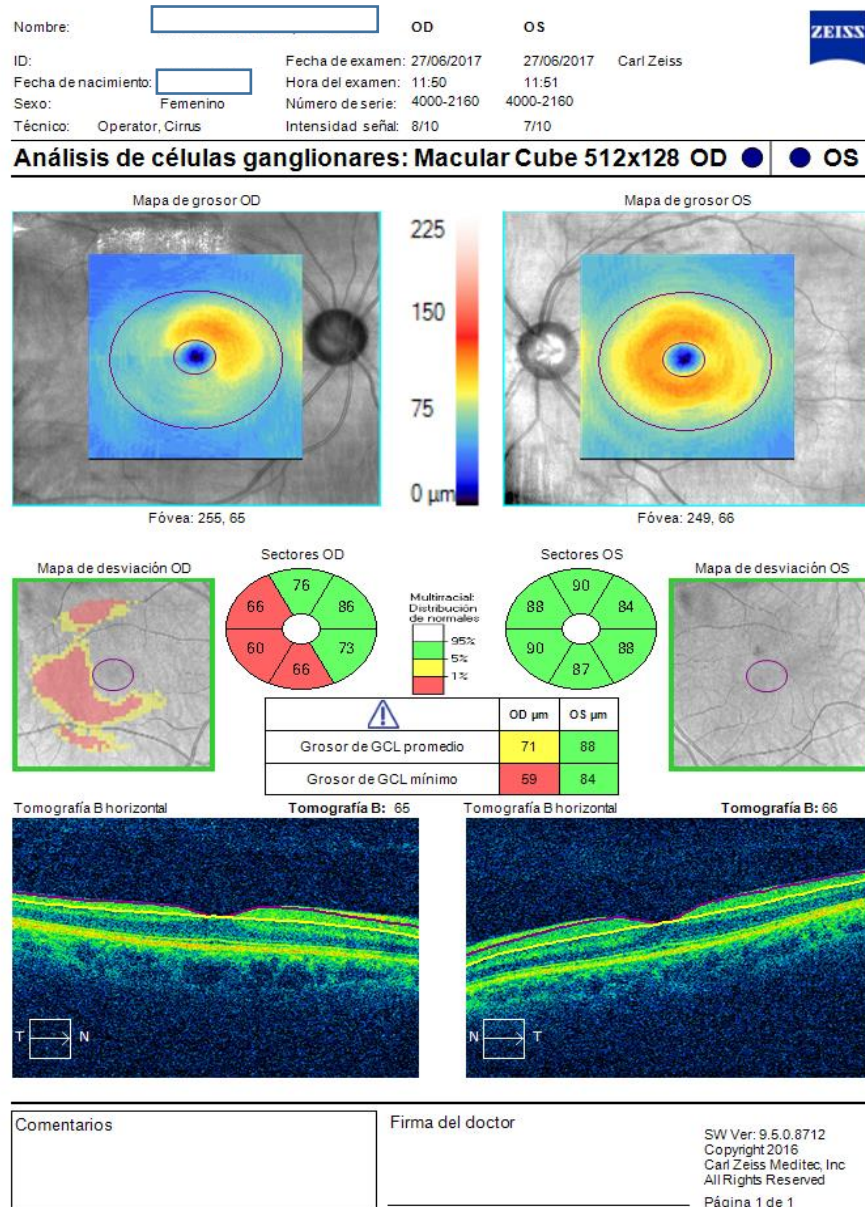


Figura 13: ejemplo de análisis de análisis de células ganglionares macular (ACGm) con SD-OCT-Cirrus en paciente con glaucoma ojo derecho (caso)

V.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables se recogieron en una hoja de cálculo de Excel; se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente en filas.

Las estadísticas se basan en todos los casos con datos útiles. En caso de presencia de valores anómalos, se analizaron para determinar si se trataba de errores de registro, en cuyo caso se eliminaron del análisis. Tan solo fueron eliminados por este motivo el grosor promedio y el grosor mínimo del ACG macular de un control, que mostró fallo en el algoritmo de segmentación en el sector nasal inferior.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 22-0.

En el análisis descriptivo se presentan los datos clínicos y demográficos.

De cada variable cuantitativa se determinó su media, desviación estándar, e intervalo de confianza. De cada variable cualitativa se determinaron su frecuencia absoluta y relativa.

Se compararon las variables cuantitativas entre grupos mediante la prueba t de student para muestras independientes para determinar la significación estadística entre grupos. Las comparaciones para las variables cualitativas entre grupos se realizaron mediante la prueba de χ^2 .

Dado elevado número de contrastes estadísticos realizados, se aplicó la corrección de Bonferroni para establecer la significación estadística, considerándose un valor de riesgo alfa de $P < 0,001$ como significativo, que corresponde al cociente $0,05/0,001=50$ comparaciones.

Se aplicó una correlación de Pearson y/o de Spearman para evaluar la fuerza de asociación entre las diferentes variables a correlacionar.

Para valorar la exactitud diagnóstica de las mediciones Pentacam y SD-OCT Cirrus, se utilizaron los estadísticos sensibilidad y especificidad, con el cálculo del área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic), que se genera en la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad *. La precisión de sus valores se estableció mediante la significación estadística referida y el cálculo de los intervalos de confianza al 95%.

Para controlar el posible efecto confundente de la edad y el sexo (que se incluyeron en el modelo como variables predictoras) en la capacidad discriminante de cada una de las mediciones corneales y retinianas, para el diagnóstico de glaucoma, se realizó un análisis de regresión logística multivariante, con la presencia-ausencia de glaucoma como variable resultado. Se aplicó el método de Wald, hacia delante, con una p de inclusión <0.05 y una p de exclusión <0.10 .

En cada uno de los modelos desarrollados se calcularon la sensibilidad y la especificidad; se eligió como mejor punto de corte aquel que tenían un mayor índice de Youden en valores absolutos, calculado según la fórmula (sensibilidad+especificidad-1) **.

Por último, se aplicó un análisis de regresión logística multivariante incluyendo las mediciones tomográficas como variables predictoras, para determinar cuáles de ellas mantenían su trascendencia al analizarlas conjuntamente. Se aplicó el método de Wald, hacia delante, con una p de inclusión <0.05 y una p de exclusión <0.10 .

* Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 1993; 39:561-77.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ 1994; 309:188.

** Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. Epidemiology 2005; 16:73-81.

RESULTADOS

I.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se reclutaron un total de 61 sujetos, de los cuales 30 fueron casos (pacientes con glaucoma) y 31 controles.

De los pacientes con glaucoma, 12 (19,7%) tenían un glaucoma incipiente, 9 (14,8%) un glaucoma moderado, y 9 (14,8%) un glaucoma avanzado. Aunque fue mayor el número de pacientes con glaucoma incipiente, se incluyeron también casos con glaucoma moderado y avanzado (descartando los glaucomas terminales), dado que si se restringía solo a pacientes con glaucoma leve o moderado en las medidas de los test, se atenuaría la correlación entre variables, lo que podría resultar en una falsamente baja estimación de tal factor.

Del total, 24 eran varones (39,3%) y 37 (60,7%) eran mujeres. De los controles, 8 (25,8%) eran varones, y 23 (74,2%) eran mujeres. De los casos, 16 (53,3%) eran varones, y 14 (46,7%) eran mujeres.

La media del equivalente esferocilíndrico del total fue de +0,13 dioptrías, con desviación estándar (SD) +1,29 dioptrías. No hubo diferencias significativas entre los grupos, ya que solo se incluyeron, tanto en los casos como en los controles defectos refractivos dentro de

un rango limitado. La media del equivalente esferocilíndrico en los casos fue de +0,155 dioptrías (SD +1,55 dioptrías), y en los controles fue de +0,109 dioptrías (SD +1,01 dioptrías).

Respecto a la lateralidad, se incluyeron 33 (54,1%) ojos derechos (OD), y 28 (45,9 %) ojos izquierdos (OI). De los controles, 14 (45,16%) eran OD y 17 (54,83%) eran OI; de los casos, 19 (63,3%) eran OD, y 11 (36,6%) eran OI.

La media de la edad del total fue 57,95 años con desviación estándar (SD) 10,9 años. La edad de los pacientes con glaucoma (media: 63,81 años) fue significativamente más alta que la de los sujetos controles normales (media: 52,28 años), con una diferencia de medias de 11,52 años a favor de los glaucomas.

La PIO media fue de 18,03 mm Hg, SD 3,59 mm Hg, siendo de 18,33 mm Hg en los glaucomas y de 17,74 mm Hg en los controles. Como era de esperar, no hubo diferencias significativas, puesto que se excluyeron de los controles todos aquellos con $PIO > 21$ mm Hg, y los pacientes con glaucoma estaban en tratamiento antihipertensivo.

En las tablas siguientes se exponen el recuento y porcentaje en cuanto a lateralidad (tablas 1 y 2) y sexo (tablas 3 y 4), así como las medias, medianas, desviación estándar y percentiles de las variables cuantitativas, consideradas globalmente (tabla 5). Tan solo se consideraron valores perdidos, el valor de grosor promedio y grosor mínimo del análisis de células ganglionares (ACG) de un control, por encontrarse un artefacto en el algoritmo de segmentación en los sectores nasales, que no afectaba al resto de mediciones (grosos sectores temporal superior e inferior).

Lateralidad					Porcentaje
Global		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	acumulado
Válido	Dcho.	33	54,1	54,1	54,1
	Izdo.	28	45,9	45,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 1: distribución global de lateralidad

Lateralidad		OD	OI	Porcentaje
casos/controles				acumulado
Controles	Recuento	14	17	31
	%	45,16%	54,83%	100%
Casos	Recuento	19	11	30
	%	63,3%	36,6%	100%

Tabla 2: distribución de lateralidad por grupos de casos y controles

Sexo global		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje
					acumulado
Válido	Masculino	24	39,3	39,3	39,3
	Femenino	37	60,7	60,7	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 3: distribución global de sexo

Sexo casos/controles		Masculino	Femenino	Total
Controles	recuento	8	23	31
	porcentaje	25,8%	74,2%	100%
Casos	recuento	16	14	30
	porcentaje	53,3%	46,7%	100%
Total	recuento	24	37	61
	porcentaje	39,3%	60,7%	100%

Tabla 4: distribución de sexo por grupos de casos y controles

	Estadísticos													
	N		Media	Mediana	Desviación estándar	Asimetría	Error estándar de asimetría	Curtosis	Error estándar de curtosis	Mínimo	Máximo	Percentiles		
	Válido	Perdidos										25	50	75
Equivalente esfero-cilíndrico	61	0	,1322	,0000	1,29865	-1,274	,306	3,209	,604	-4,75	2,37	-,2500	,0000	1,0000
Grosor centro pupilar	61	0	541,05	538,00	32,998	,042	,306	,331	,604	448	616	519,00	538,00	563,00
Paquí-ápex	61	0	543,08	539,00	32,844	,031	,306	,309	,604	450	616	520,50	539,00	566,50
Grosor posición más fina	61	0	534,75	534,00	35,138	-,293	,306	,737	,604	431	612	511,00	534,00	558,50
Volumen de la córnea	61	0	59,062	59,000	3,7962	-,051	,306	,007	,604	50,2	67,2	56,700	59,000	61,750
Profundidad cámara anterior	61	0	2,7016	2,6800	,30357	,259	,306	-,523	,604	2,15	3,40	2,4900	2,6800	2,9100
Presión intraocular	61	0	18,03	18,00	3,592	,905	,306	1,615	,604	11	29	15,00	18,00	20,00
Area de disco	61	0	1,8407	1,8700	,33583	,081	,306	-,967	,604	1,21	2,45	1,4900	1,8700	2,0850
Area de borde anillo	61	0	1,1313	1,1300	,32387	-,058	,306	-,295	,604	,42	1,84	,8900	1,1300	1,3500
proporción de copa/disco promedio	61	0	,5787	,5900	,18890	-,596	,306	-,023	,604	,07	,90	,4850	,5900	,7250
proporción C/D vertical	61	0	,5780	,5900	,19598	-,569	,306	,049	,604	,06	,92	,4700	,5900	,7100
Volumen de la copa	61	0	,27349	,18500	,262401	1,462	,306	1,915	,604	,000	1,171	,07450	,18500	,38200
grosor RNLF promedio	61	0	82,18	83,00	15,086	-,032	,306	-1,096	,604	53	108	68,00	83,00	95,00
grosor RNLF cuadrante superior	61	0	100,39	102,00	24,453	-,058	,306	-,889	,604	59	145	81,50	102,00	117,50
grosor RNLF cuadrante inferior	61	0	103,25	108,00	26,884	-,300	,306	-1,140	,604	56	146	81,50	108,00	125,50
grosor RNLF sector horario temporal superior (11 en OD y 1 en OI)	61	0	104,15	113,00	30,610	-,359	,306	-,832	,604	41	166	80,50	113,00	128,50
grosor RNLF sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI)	61	0	107,28	111,00	33,626	-,030	,306	-,998	,604	48	176	77,00	111,00	133,00
grosor promedio de GCL	60	1	75,27	74,50	9,799	-,502	,309	,360	,608	47	94	69,25	74,50	82,75
grosor mínimo de GCL	60	1	70,25	71,50	13,226	-,435	,309	-,782	,608	40	91	60,50	71,50	82,00
grosor de GCL del sector temporal superior	61	0	73,33	75,00	11,012	-,602	,306	-,264	,604	45	91	67,00	75,00	81,00
grosor de GCL del sector temporal inferior	61	0	73,82	74,00	11,985	-,465	,306	-,370	,604	44	96	66,00	74,00	83,00
Edad calculada	61	0	57,9562	60,5836	10,90719	-,449	,306	,026	,604	29,76	79,60	50,9397	60,5836	64,7521

Tabla 5: Resumen de las variables cuantitativas con media \pm desviación estándar y mediana (C/D: copa/disco, RNLF: capa de fibras nerviosas retiniana, GCL: análisis de células ganglionares)

A continuación se muestran las tablas (6 a 19) de frecuencia global de las variables cualitativas obtenidas con SD-OCT Cirrus (categorización según base de datos normativos propia del tomógrafo, para cada parámetro analizado). A cada código de color asignado por el Cirrus, se le asignó un valor, de acuerdo con lo siguiente.

- Gris: no aplica (NA). Se consideran valores perdidos
- Blanco: 1
- Verde: 2
- Amarillo: 3
- Rojo: 4

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
CUALI Área de anillo CASO O CONTROL	59	96,7%	2	3,3%	61	100,0%
CUALI proporción copa/disco promedio CASO O CONTROL	56	91,8%	5	8,2%	61	100,0%
CUALI proporción C/D vertical CASO O CONTROL	55	90,2%	6	9,8%	61	100,0%
CUALI Volumen de la copa CASO O CONTROL	59	96,7%	2	3,3%	61	100,0%

Tabla 6: Resumen de procesamiento de casos para las variables de CNO.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	3	5,1	5,1	5,1
2,00	39	66,1	66,1	71,2
3,00	3	5,1	5,1	76,3
4,00	14	23,7	23,7	100
Total	59	100,0	100,0	

Tabla 7: Área del anillo cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	3	5,4	5,4	5,4
2,00	36	64	64,3	69,7
3,00	5	8,9	8,9	78,6
4,00	12	21,4	21,4	100,0
Total	56	100,0	100,0	

Tabla 8: proporción copa/disco promedio cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	3	5,5	5,5	5,5
2,00	32	58,2	58,2	63,7
3,00	7	12,7	12,7	76,4
4,00	13	23,6	23,6	100
Total	55	100	100,0	

Tabla 9: proporción copa/disco vertical cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	3	5,1	5,1	5,1
2,00	41	69,5	69,5	74,6
3,00	8	13,6	13,6	88,2
4,00	7	11,9	11,9	100
Total	59	100,0	100,0	

Tabla 10: volumen de la copa cualitativo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	2	3,3	3,3	3,3
	2,00	35	57,4	57,4	60,7
	3,00	8	13,1	13,1	73,8
	4,00	16	26,2	26,2	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 11: grosor CFNRp promedio cualitativo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	3	4,9	4,9	4,9
	2,00	37	60,7	60,7	65,6
	3,00	4	6,6	6,6	72,1
	4,00	17	27,9	27,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 12: grosor CFNRp cuadrante superior cualitativo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	2	3,3	3,3	3,3
	2,00	39	63,9	63,9	67,2
	3,00	3	4,9	4,9	72,1
	4,00	17	27,9	27,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 13: grosor CFNRp cuadrante inferior cualitativo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	1	1,6	1,6	1,6
	2,00	41	67,2	67,2	68,9
	3,00	6	9,8	9,8	78,7
	4,00	13	21,3	21,3	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 14: grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI) cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	2	3,3	3,3	3,3
2,00	41	67,2	67,2	70,5
3,00	6	9,8	9,8	80,3
4,00	12	19,7	19,7	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Tabla 15: grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI) cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	1	1,6	1,7	1,7
2,00	40	65,6	66,7	68,3
3,00	8	13,1	13,3	81,7
4,00	11	18,0	18,3	100,0
Total	60	98,4	100,0	
Perdidos Sistema	1	1,6		
Total	61	100,0		

Tabla 16: grosor promedio del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 2,00	36	59,0	60,0	60,0
3,00	7	11,5	11,7	71,7
4,00	17	27,9	28,3	100,0
Total	60	98,4	100,0	
Perdidos Sistema	1	1,6		
Total	61	100,0		

Tabla 17: grosor mínimo del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 2,00	39	63,9	63,9	63,9
3,00	5	8,2	8,2	72,1
4,00	17	27,9	27,9	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Tabla 18: grosor del sector temporal superior del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,00	3	4,9	4,9	4,9
2,00	37	60,7	60,7	65,6
3,00	5	8,2	8,2	73,8
4,00	16	26,2	26,2	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Tabla 19: grosor del sector temporal inferior del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

II.- ANALISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Se compararon las variables cuantitativas entre grupos mediante la prueba t de student para muestras independientes para determinar la significación estadística entre grupos. Las comparaciones para las variables cualitativas entre grupos se realizaron mediante la prueba de χ^2 .

Ila.- VARIABLES CUANTITATIVAS

1.- Variables Pentacam:

Ninguna de las variables obtenidas mediante Pentacam tuvo una significación exigida en nuestro estudio de $p < 0,001$. Aunque no significativa, el volumen corneal mostraba cierta tendencia a una correlación inversa con la presencia de glaucoma ($p = 0,011$). De las 3 variables de grosor central, el que más se aproximaba a cierta correlación inversa fue el grosor en la posición más fina con una $p = 0,19$ (en el ápex: $p = 0,398$, centro pupilar: $p = 0,358$), aunque lejos de la significación estadística. La que mostró peor capacidad discriminativa fue la profundidad de la cámara anterior ($p = 0,629$).

2.- Variables SD-OCT Cirrus:

Salvo el área de disco, que no mostró significación estadística, con una $p = 0,886$, todas las demás variables mostraron una excelente significación estadística, con $p = 0,0001$.

Las tablas 20 y 21 muestran las estadísticas de grupo y prueba t para la igualdad de medias de las variables cuantitativas.

	CASO O CONTROL	N	Media	SD	Media de error Estándar
Equivalente esfero-cilíndrico	Casos	30	,1557	1,55948	,28472
	Controles	31	,1095	1,01045	,18148
Grosor centro pupilar	Casos	30	537,07	27,613	5,041
	Controles	31	544,90	37,542	6,743
Paquí-ápex	Casos	30	539,43	27,459	5,013
	Controles	31	546,61	37,448	6,726
Grosor posición más fina	Casos	30	528,73	33,445	6,106
	Controles	31	540,58	36,288	6,517
Volumen de la córnea	Casos	30	57,827	3,3163	,6055
	Controles	31	60,258	3,8970	,6999
Profundidad cámara anterior	Casos	30	2,6823	,30620	,05590
	Controles	31	2,7203	,30487	,05476
Presión intraocular	Casos	30	18,33	4,574	,835
	Controles	31	17,74	2,323	,417
Área de disco	Casos	30	1,8470	,35004	,06391
	Controles	31	1,8345	,32718	,05876
Área de borde anillo	Casos	30	,8860	,22422	,04094
	Controles	31	1,3687	,20683	,03715
proporción de copa/disco promedio	Casos	30	,7050	,11346	,02072
	Controles	31	,4565	,16590	,02980
proporción C/D vertical	Casos	30	,7193	,11160	,02038
	Controles	31	,4413	,15966	,02868
Volumen de la copa	Casos	30	,41467	,291591	,053237
	Controles	31	,13687	,127673	,022931
grosor RNFL promedio	Casos	30	70,73	11,203	2,045
	Controles	31	93,26	8,718	1,566
grosor RNLF cuadrante superior	Casos	30	83,60	20,898	3,815
	Controles	31	116,65	14,791	2,657
grosor RNLF cuadrante inferior	Casos	30	83,23	22,322	4,075
	Controles	31	122,61	13,258	2,381
grosor RNLF sector horario temporal superior (11 en OD y 1 y 1 en OI)	Casos	30	83,30	26,791	4,891
	Controles	31	124,32	18,025	3,237
grosor RNLF sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI)	Casos	30	84,60	27,369	4,997
	Controles	31	129,23	22,918	4,116
grosor promedio de GCL	Casos	30	68,60	8,135	1,485
	Controles	30	81,93	6,102	1,114
grosor mínimo de GCL	Casos	30	60,10	10,387	1,896
	Controles	30	80,40	5,905	1,078
grosor de GCL del sector temporal superior Casos	Casos	30	65,90	10,073	1,839
	Controles	31	80,52	5,988	1,076
grosor de GCL del sector temporal inferior	Casos	30	65,23	10,105	1,845
	Controles	31	82,13	6,597	1,185
Edad calculada	Casos	30	63,8131	7,85971	1,43498
	Controles	31	52,2883	10,52230	1,88986

Tabla 20: Prueba *t*. Estadísticas de grupo (C/D: copa/disco, RNLf: capa de fibras nerviosas retiniana, GCL: análisis de células ganglionares)

	significación	Diferencia de medias	Diferencia de Error estándar
Equivalente esfero-cilíndrico	0,891	0,04615	0,33535
Grosor corneal Centro pupilar	0,358	-7,837	8,461
Grosor corneal Ápex	0,398	-7,180	8,431
Grosor corneal Posición más fina	0,190	-11,847	8,943
Volumen corneal	0,011	-2,4314	0,9279
Profundidad de cámara anterior	0,629	-0,3799	0,07825
Presión intraocular	0,525	0,591	0,924
Área de disco	0,886	0,01248	0,08672
Área de borde de anillo	0,000	-0,48271	0,05520
Proporción de copa/disco promedio	0,000	0,24855	0,03651
Proporción copa/disco vertical	0,000	0,27804	0,035538
Volumen de la copa	0,000	0,277796	0,057314
Grosor CFNRp promedio	0,000	-22,525	2,565
Grosor CFNRp cuadrante superior	0,000	-33,045	4,649
Grosor CFNRp cuadrante inferior	0,000	-39,380	4,683
Grosor CFNRp sector horario temporal superior	0,000	-41,023	5,829
Grosor CFNRp sector horario temporal inferior	0,000	-44,626	6,455
Grosor CG-PI macular promedio	0,000	-13,333	1,857
Grosor CG-PI mínimo	0,000	-20,300	2,181
Grosor CG-PI sector temporal superior	0,000	-14,616	2,114
Grosor CG-PI sector temporal inferior	0,000	-16,896	2,178
Edad calculada	0,000	11,52477	2,37292

Tabla 21: prueba *t* para la igualdad de medias, variables cuantitativas

IIb.- VARIABLES SD-OCT CIRRUS CUALITATIVAS

Todas las variables cualitativas obtenidas mediante SD-OCT Cirrus mostraron significación estadística, con $p < 0,0001$ (tablas 22 a 34).

			CUALI Área del anillo				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	3	27	0	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	10%	90%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	12	3	14	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	41,4%	10,3%	48,3%	100,0%
Total	Recuento	3	39	3	14	61	
	% dentro de CASO O CONTROL	5,1%	66,1%	5,1%	23,7%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	25,760	3	,000
Razón de verosimilitud	33,630	3	,000
Asociación lineal por lineal	23,992	1	,000
N de casos válidos	59		

Tabla 22: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa área del anillo

			CUALI proporción de copa/disco promedio				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	3	23	1	0	27
		% dentro de CASO O CONTROL	11,1%	85,2%	3,7%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	13	4	12	29
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	44,8%	13,8%	41,4%	100,0%
Total		Recuento	3	36	5	12	56
		% dentro de CASO O CONTROL	5,4%	64,3%	8,9%	21,4%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	19,531	3	,000
Razón de verosimilitud	25,465	3	,000
Asociación lineal por lineal	18,920	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 23: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa proporción copa/disco promedio

			CUALI proporción C/D vertical				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	3	23	0	0	26
		% dentro de CASO O CONTROL	11,5%	88,5%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	9	7	13	29
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	31,0%	24,1%	44,8%	100,0%
Total	Recuento	3	32	7	13	55	
	% dentro de CASO O CONTROL	5,5%	58,2%	12,7%	23,6%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	29,048	3	,000
Razón de verosimilitud	38,058	3	,000
Asociación lineal por lineal	25,481	1	,000
N de casos válidos	55		

Tabla 24: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa proporción C/D vertical

			CUALI Volumen de la copa				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	3	27	0	0	30
		% dentro de CASO O CONTROL	10%	90%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	14	8	7	29
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	48,3%	27,6%	24,1%	100,0%
Total		Recuento	3	41	8	7	59
		% dentro de CASO O CONTROL	5,1%	69,5%	13,6%	11,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	22,111	3	,000
Razón de verosimilitud	29,130	3	,000
Asociación lineal por lineal	19,176	1	,000
N de casos válidos	59		

Tabla 25: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa volumen de la copa

			CUALI grosor CFNRp promedio				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	2	29	0	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	6,5%	93,5%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	6	8	16	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	20,0%	26,7%	53,3%	100,0%
Total		Recuento	2	35	8	16	61
		% dentro de CASO O CONTROL	3,3%	57,4%	13,1%	26,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	41,109	3	,000
Razón de verosimilitud	52,477	3	,000
Asociación lineal por lineal	35,515	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 26: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor promedio CFNRp

			CUALI grosor CFNRp cuadrante superior				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	2	28	1	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	6,5%	90,3%	3,2%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	1	9	3	17	30
		% dentro de CASO O CONTROL	3,3%	30,0%	10,0%	56,7%	100,0%
Total		Recuento	3	37	4	17	61
		% dentro de CASO O CONTROL	4,9%	60,7%	6,6%	27,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	28,081	3	,000
Razón de verosimilitud	35,175	3	,000
Asociación lineal por lineal	25,293	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 27: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosos CFNRp cuadrante superior

			CUALI grosor CFNRp cuadrante inferior				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	2	29	0	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	6,5%	93,5%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	10	3	17	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	33,3%	10,0%	56,7%	100,0%
Total		Recuento	2	39	3	17	61
		% dentro de CASO O CONTROL	3,3%	63,9%	4,9%	27,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	31,248	3	,000
Razón de verosimilitud	40,145	3	,000
Asociación lineal por lineal	29,117	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 28: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp cuadrante inferior

			CUALI grosor CFNRp sector horario temporal superior				Total
			(11 en OD y 1 en OI)				
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	1	29	1	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	3,2%	93,5%	3,2%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	12	5	13	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	40,0%	16,7%	43,3%	100,0%
Total	Recuento		1	41	6	13	61
	% dentro de CASO O CONTROL		1,6%	67,2%	9,8%	21,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	23,705	3	,000
Razón de verosimilitud	29,569	3	,000
Asociación lineal por lineal	22,586	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 29: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI)

			CUALI grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI)				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	2	28	1	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	6,5%	90,3%	3,2%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	13	5	12	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	43,3%	16,7%	40,0%	100,0%
Total		Recuento	2	41	6	12	61
		% dentro de CASO O CONTROL	3,3%	67,2%	9,8%	19,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	22,144	3	,000
Razón de verosimilitud	27,920	3	,000
Asociación lineal por lineal	21,155	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 30: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI)

			CUALI grosor promedio ACGm				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	1	27	2	0	30
		% dentro de CASO O CONTROL	3,3%	90,0%	6,7%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	13	6	11	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	43,3%	20,0%	36,7%	100,0%
Total		Recuento	1	40	8	11	60
		% dentro de CASO O CONTROL	1,7%	66,7%	13,3%	18,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	18,900	3	,000
Razón de verosimilitud	23,734	3	,000
Asociación lineal por lineal	18,389	1	,000
N de casos válidos	60		

Tabla 31: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor promedio del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

			CUAL grosor mínimo ACGm			Total
			2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	30	0	0	30
		% dentro de CASO O CONTROL	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	6	7	17	30
		% dentro de CASO O CONTROL	20,0%	23,3%	56,7%	100,0%
Total		Recuento	36	7	17	60
		% dentro de CASO O CONTROL	60,0%	11,7%	28,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	40,000	2	,000
Razón de verosimilitud	50,737	2	,000
Asociación lineal por lineal	35,182	1	,000
N de casos válidos	60		

Tabla 32: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor mínimo del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

			CUALI grosor ACGm del sector temporal superior			Total
			2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	28	3	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	90,3%	9,7%	0,0%	100,0 %
	Casos	Recuento	11	2	17	30
		% dentro de CASO O CONTROL	36,7%	6,7%	56,7%	100,0 %
Total		Recuento	39	5	17	61
		% dentro de CASO O CONTROL	63,9%	8,2%	27,9%	100,0 %

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	24,600	2	,000
Razón de verosimilitud	31,417	2	,000
Asociación lineal por lineal	23,163	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 33: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor del sector temporal superior del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

			CUALI grosor ACGm del sector temporal inferior				Total
			1,00	2,00	3,00	4,00	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	3	27	1	0	31
		% dentro de CASO O CONTROL	9,7%	87,1%	3,2%	0,0%	100,0%
	Casos	Recuento	0	10	4	16	30
		% dentro de CASO O CONTROL	0,0%	33,3%	13,3%	53,3%	100,0%
Total		Recuento	3	37	5	16	61
		% dentro de CASO O CONTROL	4,9%	60,7%	8,2%	26,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	28,602	3	,000
Razón de verosimilitud	36,363	3	,000
Asociación lineal por lineal	27,572	1	,000
N de casos válidos	61		

Tabla 34: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor del sector temporal inferior del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

IIC.-OTRAS VARIABLES

El sexo no mostro significación estadística (tabla 35)

La edad (tabla 21) como era de esperar, si mostró correlación positiva con la presencia de glaucoma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Sin embargo, en un análisis de regresión logística multivariante, se controló el efecto de la edad y el sexo entre los dos grupos (casos y controles), para cada una de las variables predictoras en la situación de la

variable resultado (glaucoma/sano); se concluyó que ni la edad ni el sexo tienen efecto de confusión (ver tablas 1a a 13a en Anexos).

Ni el **equivalente esferocilíndrico** ni la **PIO** mostraron diferencias significativas entre casos y controles (p 0,891 y p 0,525, respectivamente) (tabla21).

			Sexo		Total
			Masculino	Femenino	
CASO O CONTROL	Controles	Recuento	8	23	31
		% dentro de CASO O CONTROL	25,8%	74,2%	100,0%
	Casos	Recuento	16	14	30
		% dentro de CASO O CONTROL	53,3%	46,7%	100,0%
Total		Recuento	24	37	61
		% dentro de CASO O CONTROL	39,3%	60,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,841	1	,028		
Corrección de continuidad	3,756	1	,053		
Razón de verosimilitud	4,913	1	,027		
Prueba exacta de Fisher				,037	,026
Asociación lineal por lineal	4,761	1	,029		
N de casos válidos	61				

Tabla 35: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa sexo

III.- CURVAS ROC

Como era de esperar, las variables corneales presentaron malas curvas ROC, en tanto que todas las variables obtenidas con SD-OCT Cirrus obtuvieron unas curvas ROC óptimas (tabla 36)

Las variables cualitativas de categorización según base de datos normativos, fueron inferiores a sus correspondientes variables numéricas en cuanto a su curva ROC, pero su potencia diagnóstica no variaba linealmente con aquella. Así, si la variable cuantitativa que presentaba mejor curva ROC era el área de borde del anillo (AUROC 0,959), en tanto que de las cualitativas, la mejor curva ROC correspondía al espesor de la CFNRp promedio (AUROC 0,906).

De forma llamativa, dos de las tres mejores variables, consideradas globalmente, fueron las cuantitativas referidas a parámetros de disco (área del anillo, y proporción C/D vertical, esta última con una AUROC de 0,946); sin embargo, cuando se consideraban aisladamente las cualitativas, de los parámetros de disco tan solo la proporción C/D vertical se mantenía como la tercera variable mejor dentro de las cualitativas, con un AUROC de 0,863, por detrás del grosor promedio CFNRp (AUROC 0,906), la mejor de las variables cualitativas, y del grosor mínimo de ACGm (AUROC 0,900). Por el contrario, el área del anillo cualitativa presentaba una AROC de 0,814 (ocupando el séptimo puesto en cuanto a las variables cualitativas).

En las *figuras de la 14 a la 39* se muestran las gráficas de las curvas ROC de las mejores variables.

VARIABLE	ÁREA	ERROR ESTÁNDAR	SIGNIFICACIÓN	95% DE IC	
				Límite inferior	Límite superior
Equivalente esfero-cilíndrico	0,566	0,076	0,383	0,417	0,714
Grosor corneal centro pupilar	0,429	0,075	0,344	0,282	0,575
Grosor corneal ápex	0,435	0,075	0,387	0,288	0,582
Grosor corneal posición más fina	0,413	0,074	0,246	0,268	0,558
Volumen de la córnea	0,332	0,070	0,025	0,194	0,470
Profundidad cámara anterior	0,467	0,076	0,657	0,318	0,615
Presión intraocular	0,506	0,078	0,935	0,354	0,658
Área de disco	0,492	0,075	0,914	0,330	0,639
Área de borde del anillo	0,959	0,022	0,000	0,916	1,000
Área de borde del anillo cualitativo	0,814	0,057	0,000	0,702	0,926
Proporción copa/disco promedio	0,886	0,040	0,000	0,808	0,964
Proporción copa/disco promedio cualit.	0,790	0,060	0,000	0,671	0,908
Proporción copa/disco vertical	0,946	0,026	0,000	0,894	0,997
Proporción copa/disco vertical cualitativo	0,863	0,051	0,000	0,763	0,962
Volumen de la copa	0,826	0,051	0,000	0,726	0,926
Volumen de la copa cualitativo	0,783	0,061	0,000	0,664	0,902
Grosor CFNRp promedio	0,926	0,038	0,000	0,852	1,000
Grosor CFNRp promedio cualitativo	0,906	0,043	0,000	0,823	0,990
Grosor CFNRp cuadrante superior	0,893	0,045	0,000	0,805	0,981
Grosor CFNRp cuadrante sup cualitativo	0,821	0,058	0,000	0,707	0,935
Grosor CFNRp cuadrante inferior	0,911	0,041	0,000	0,830	0,992
Grosor CFNRp cuadrante inf cualitativo	0,844	0,053	0,000	0,740	0,948
Grosor CFNRp sector horario temporal superior	0,889	0,040	0,000	0,810	0,968

Grosor CFNRp sector horario temporal superior cualitativo	0,797	0,059	0,000	0,681	0,914
Grosor CFNRp sector horario temporal inferior	0,883	0,043	0,000	0,799	0,968
Grosor CFNRp sector horario temporal inferior cualitativo	0,788	0,060	0,000	0,670	0,905
Grosor ACGm promedio	0,917	0,037	0,000	0,846	0,989
Grosor ACGm promedio cualitativo	0,769	0,062	0,000	0,647	0,892
Grosor ACGm mínimo	0,953	0,032	0,000	0, 889	1,000
Grosor ACGm mínimo cualitativo	0,900	0,045	0,000	0,812	0,988
Grosor ACGm sector temporal superior	0,898	0,040	0,000	0,820	0,977
Grosor ACGm sector temporal superior cualitativo	0,796	0,060	0,000	0,677	0,914
Grosor ACGm sector temporal inferior	0,919	0,036	0,000	0,848	0,989
Grosor ACGm sector temporal inferior cualitativo	0,842	0,053	0,000	0,739	0,945

Tabla 36: Área bajo la curva ROC (AUROC) de las distintas variables. (IC: intervalo de confianza; CFNRp: capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar; ACGm: análisis de células ganglionares macular, que incluye el complejo células ganglionares-plexiforme interna en el área macular).

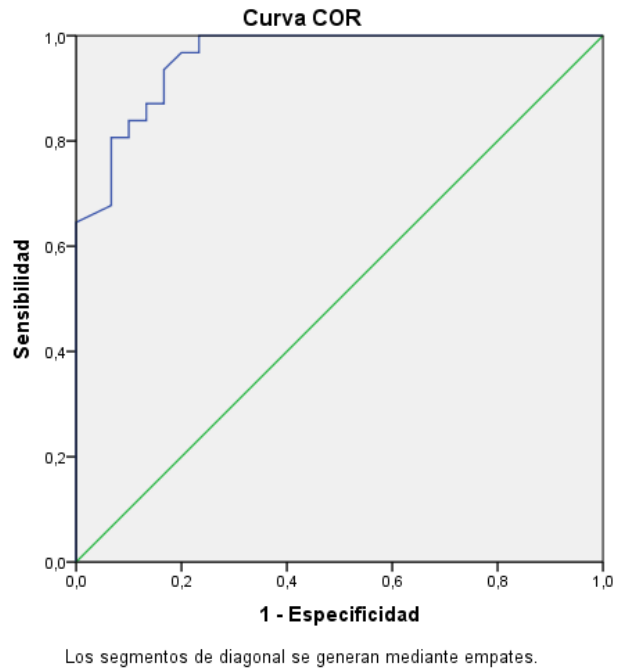


Figura 14: curva ROC variable área del anillo

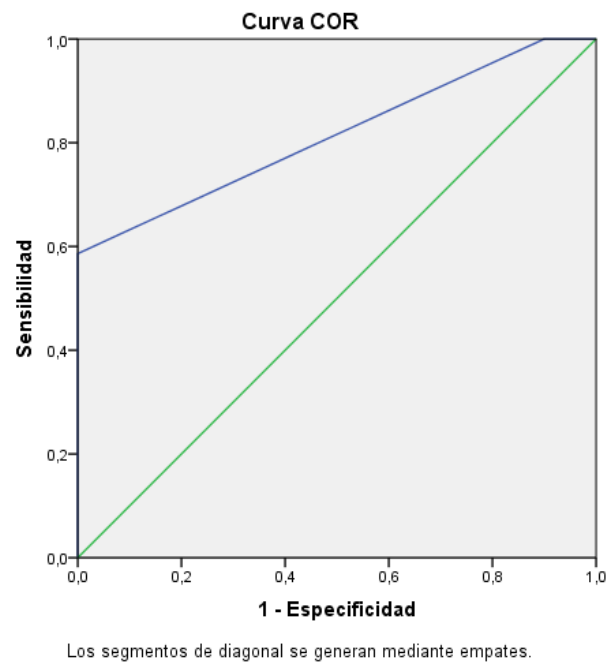


Figura 15: curva ROC variable área del anillo cualitativa

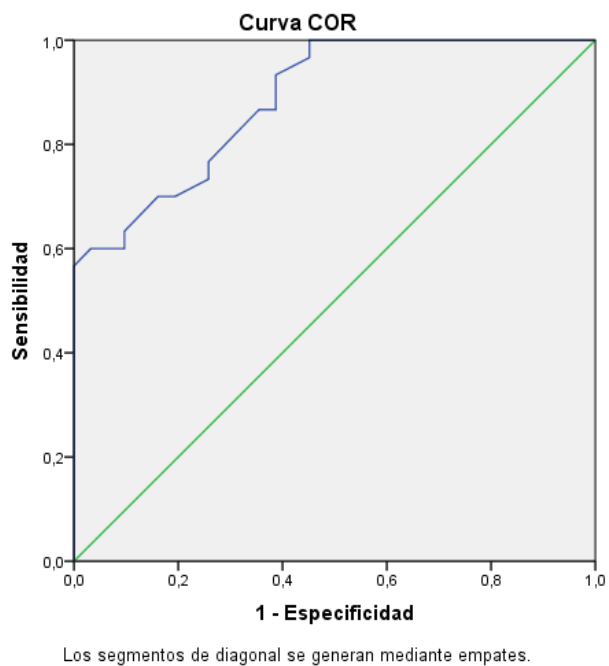


Figura 16: curva ROC de la variable *proporción copa/disco promedio*

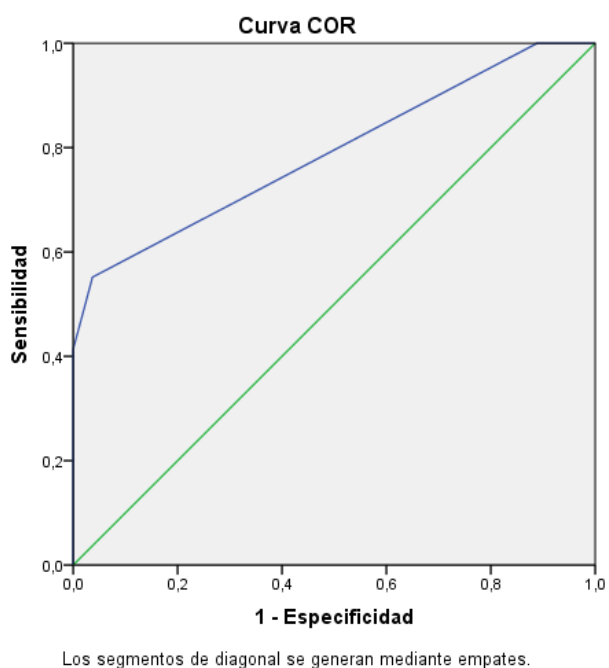


Figura 17: curva ROC de la variable *proporción copa/disco promedio cualitativo*

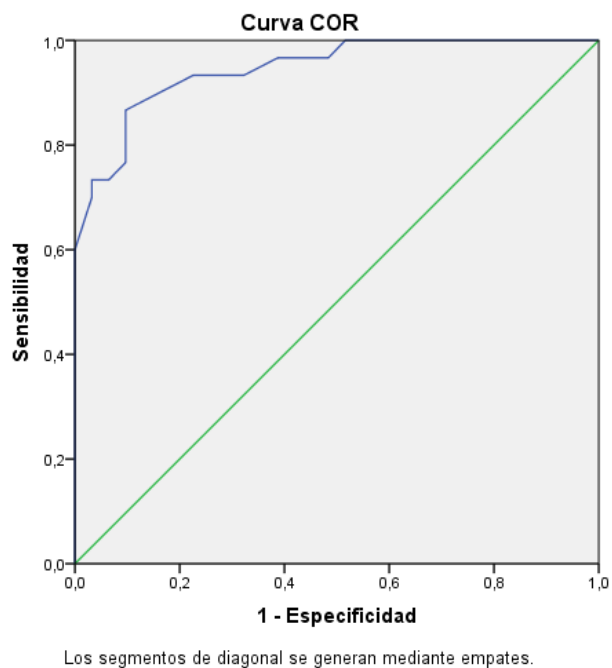


Figura 18: curva ROC de la variable proporción copa/disco vertical

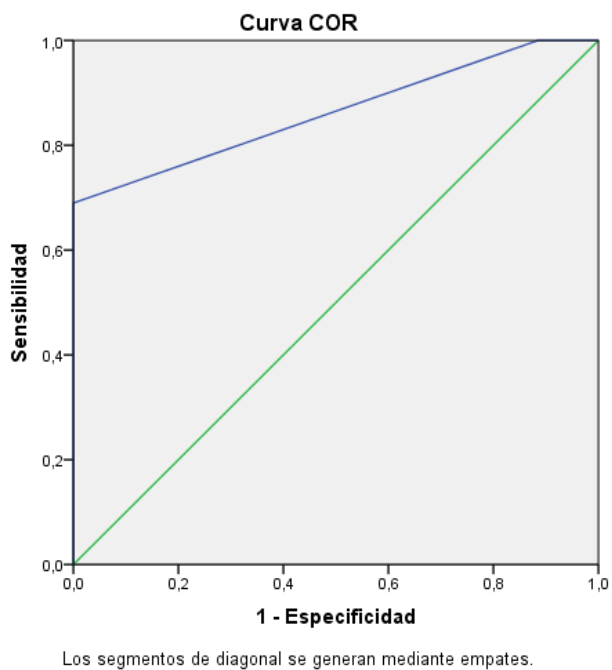


Figura 19: curva ROC de la variable proporción copa/disco vertical cualitativa

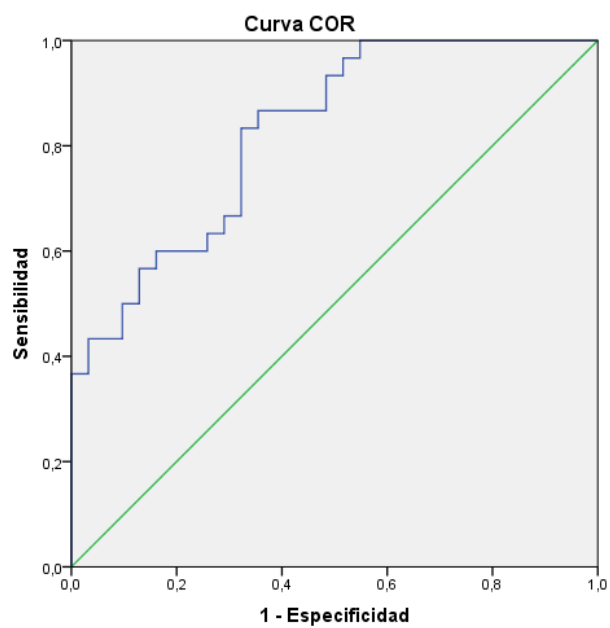
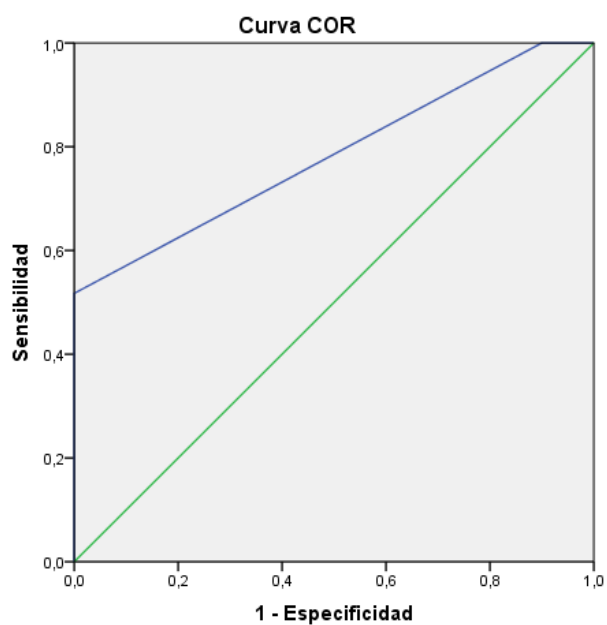


Figura 20: curva ROC de la variable volumen de copa



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 21: curva ROC de la variable volumen de copa cualitativa

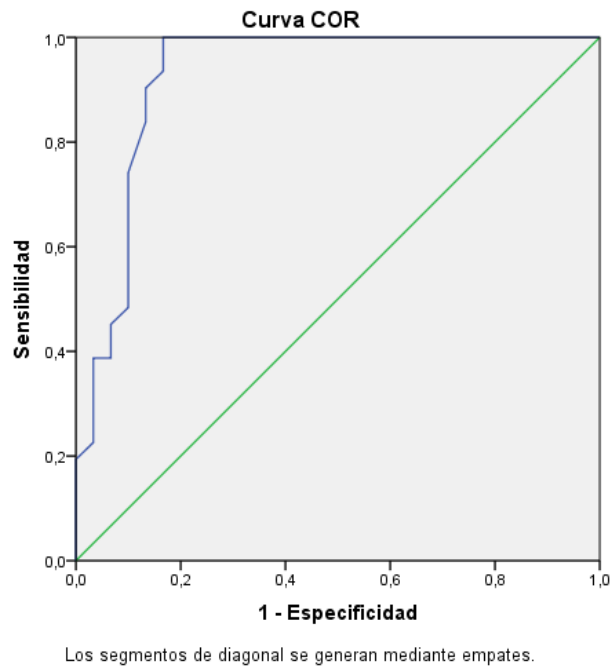


Figura 22: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp promedio

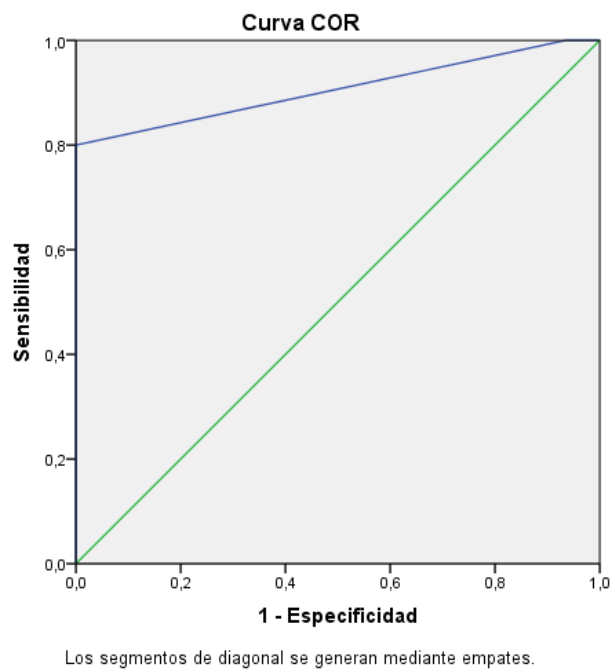


Figura 23: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp promedio cualitativa

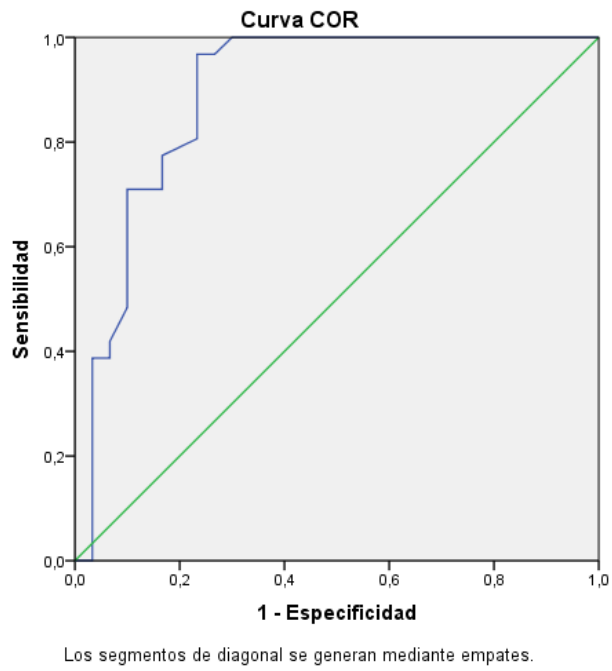


Figura 24: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante superior

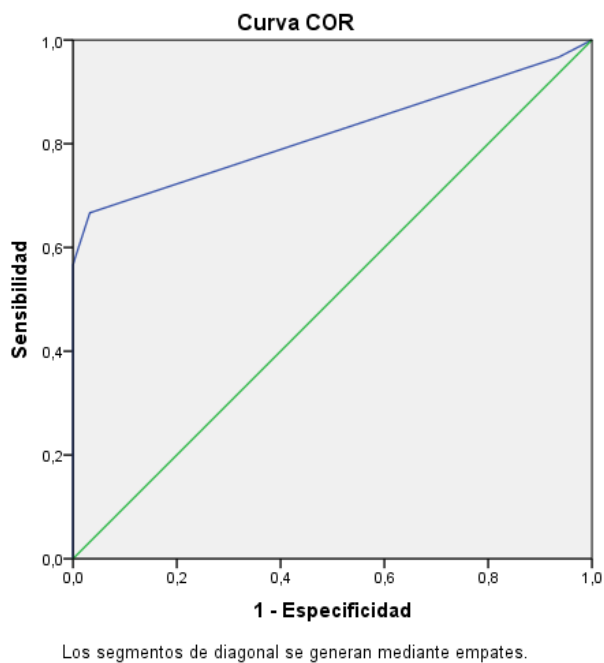


Figura 25: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante superior cualitativa

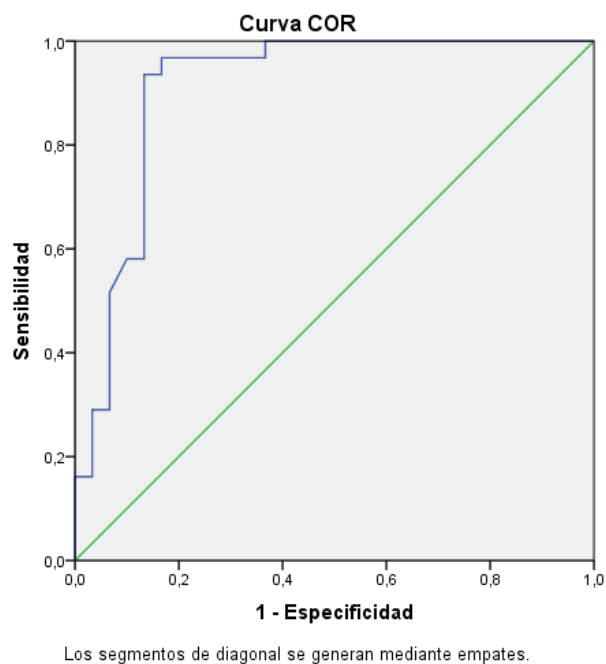


Figura 26: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante inferior

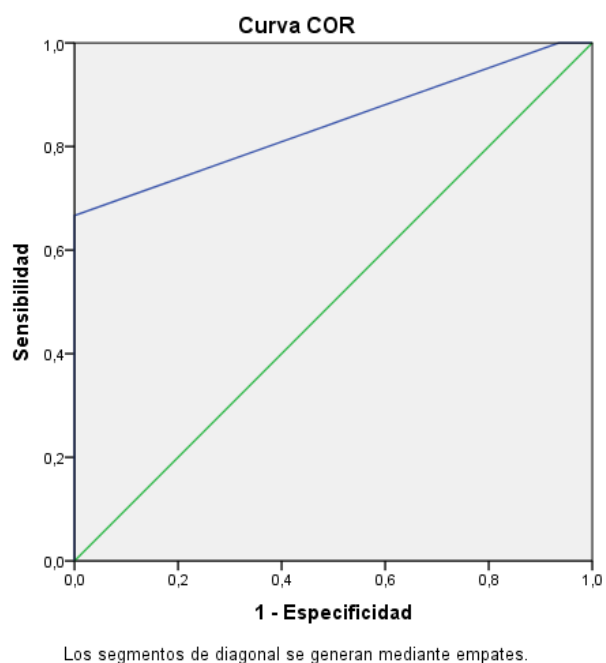


Figura 27: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante inferior cualitativa

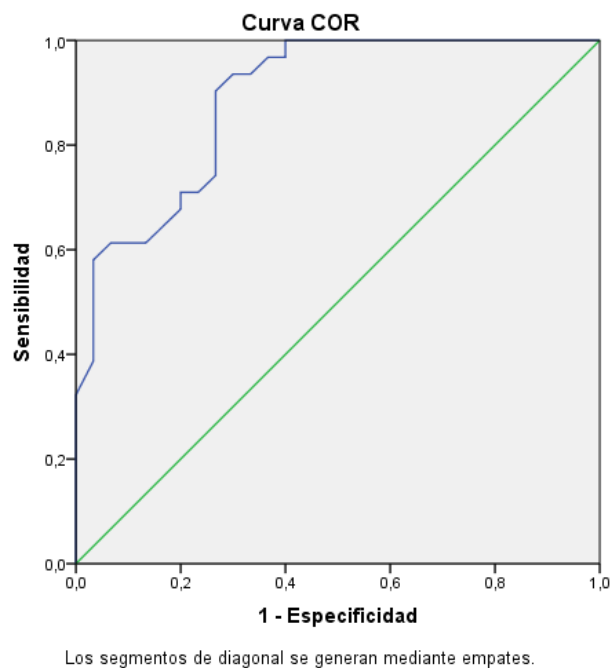


Figura 28: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal superior

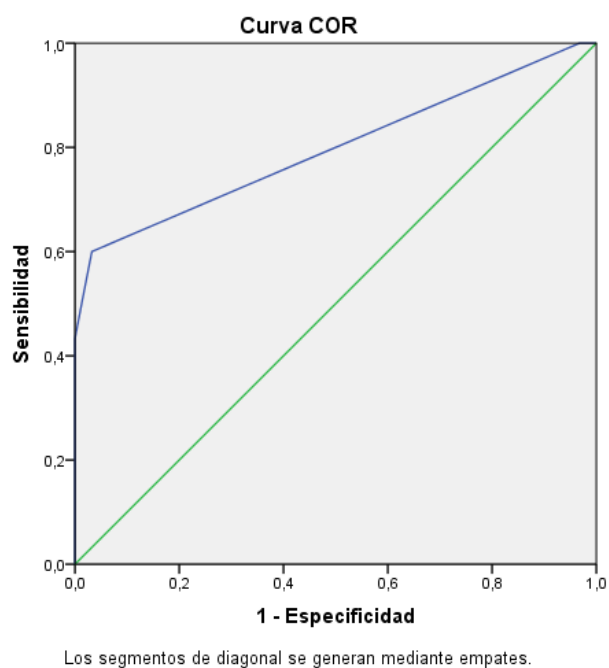


Figura 29: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal superior cualitativa

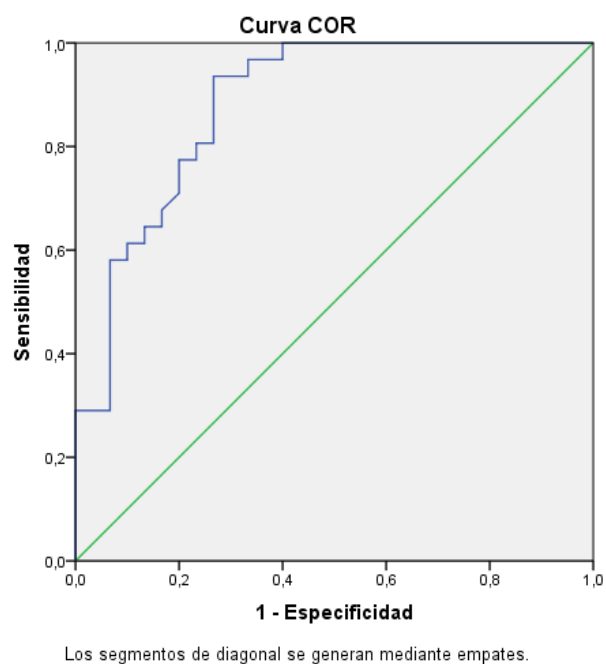


Figura 30: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal inferior

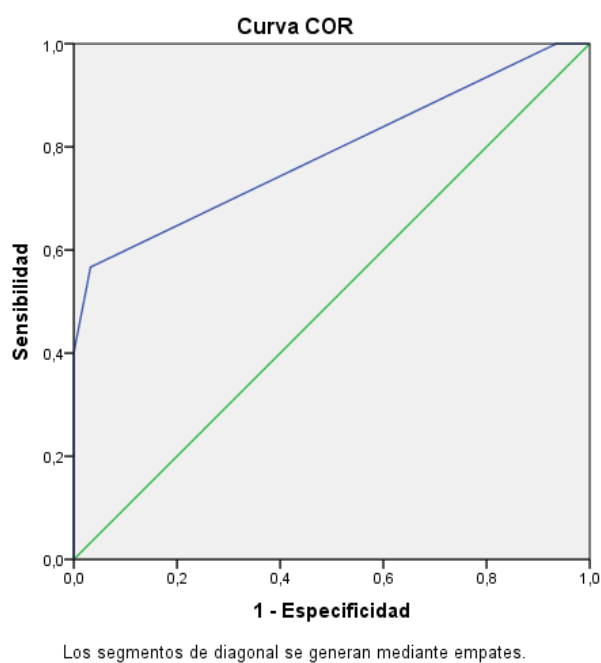


Figura 31: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal inferior cualitativa

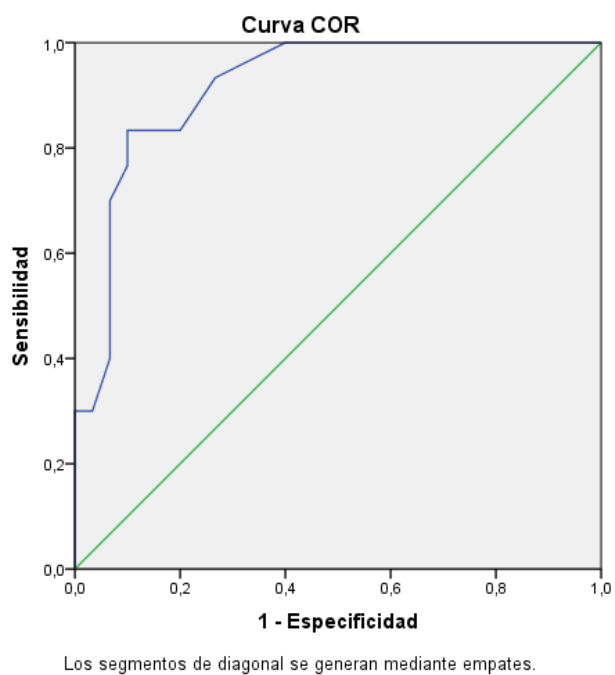


Figura 32: curva ROC de la variable grosor promedio ACGm

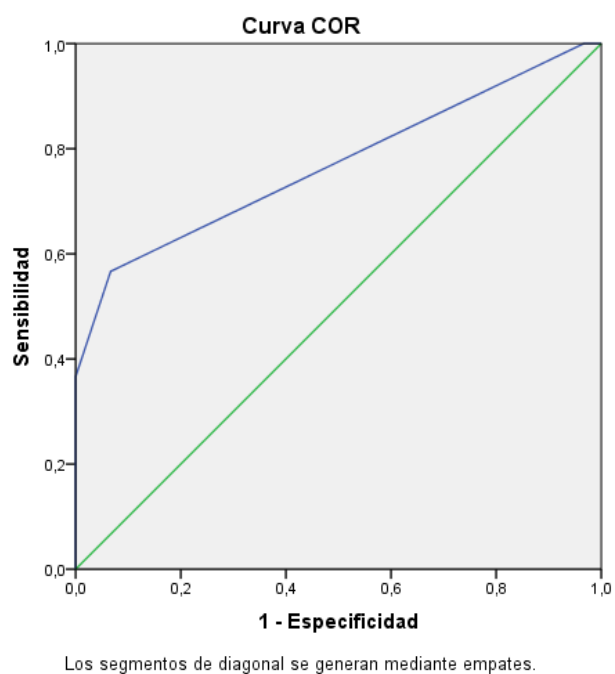


Figura 33: curva ROC de la variable grosor promedio ACGm cualitativa

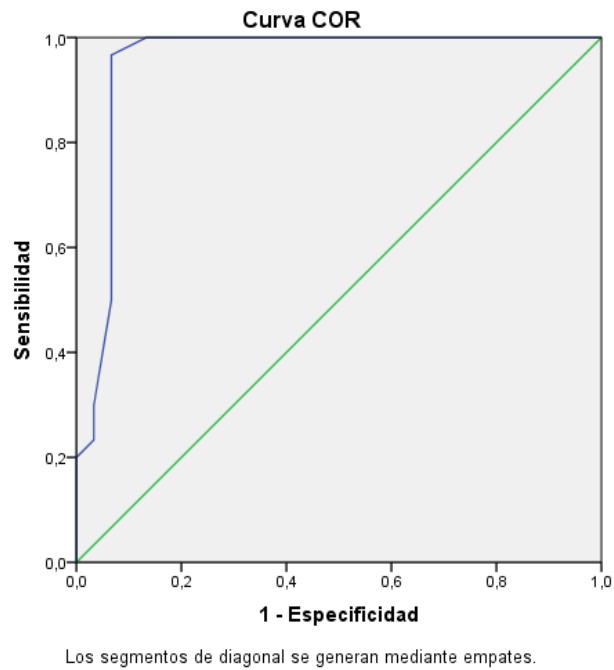


Figura 34: curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm

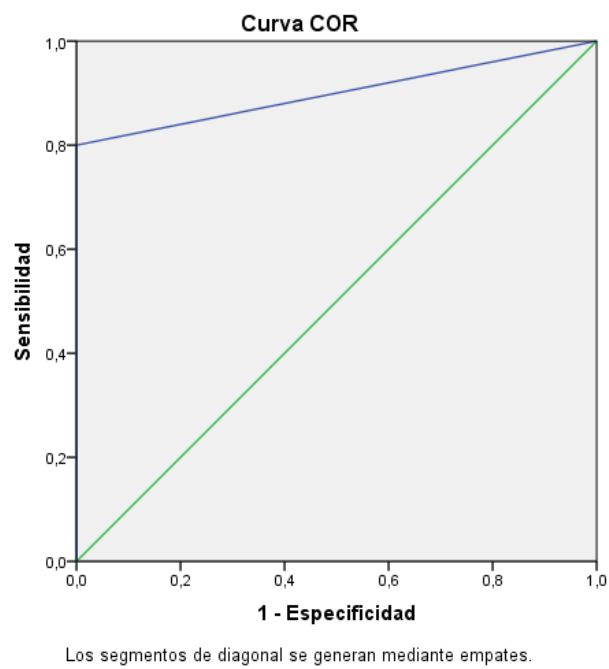


Figura 35 curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm cualitativa

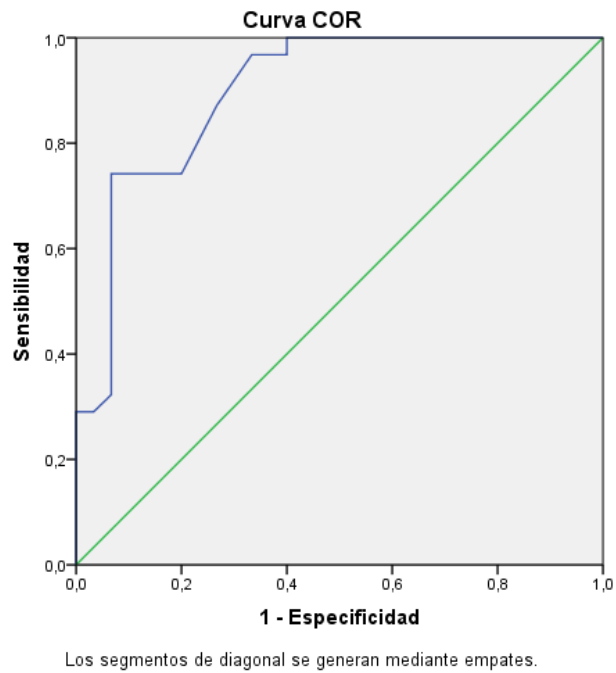


Figura 36: curva ROC de la variable grosor sector temporal superior ACGm

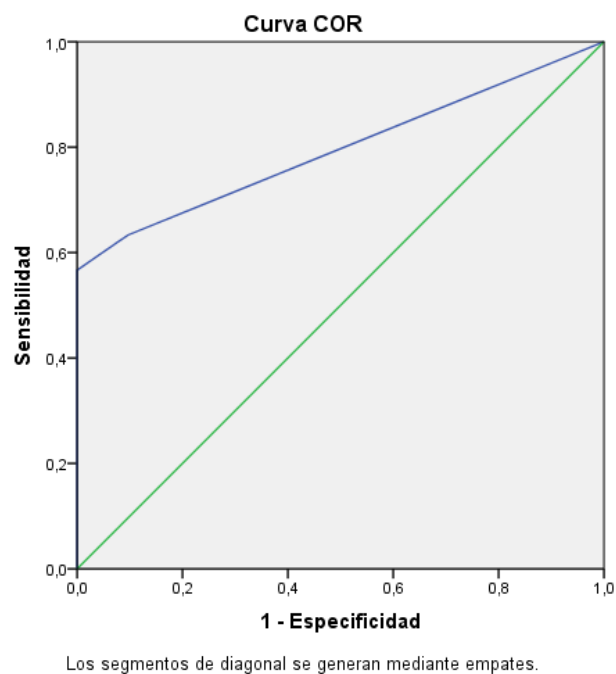


Figura 37: curva ROC de la variable grosor sector temporal superior ACGm cualitativa

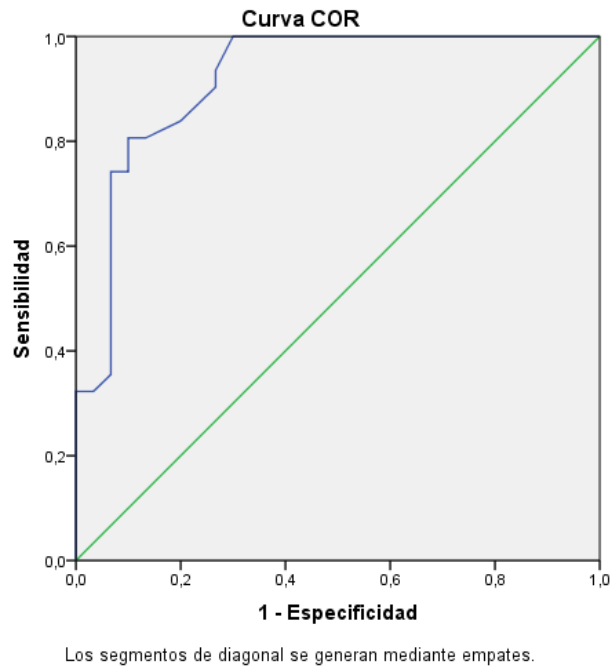


Figura 38: curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior del ACGm

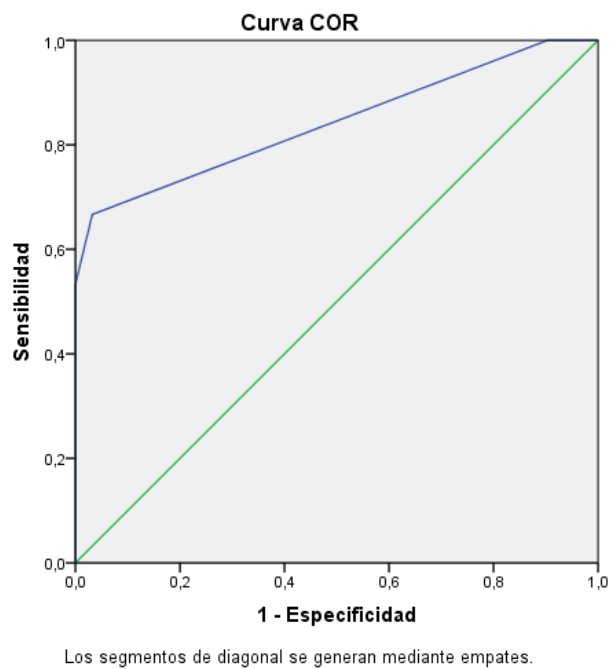


Figura 39: curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior del ACGm cualitativa

IIIa.-COORDENADAS DE LAS CURVAS ROC CUANTITATIVAS

Analizando las coordenadas de todas las variables tomográficas cuantitativas, la que presenta mejor relación sensibilidad-especificidad es la variable grosor mínimo de ACGm, y la peor, el volumen de la copa. Los mejores puntos de corte de cada variable están representados en la tabla 37, con su sensibilidad-especificidad respectiva.

En el Anexo se muestran las tablas con las coordenadas de las curvas ROC completas para cada variable (tablas 14a a 26a).

VARIABLE	VALOR DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Área del anillo	1,04 – 1,075 mm ²	100% - 93,5%	76,7% - 83,3%
Proporción C/D promedio	0,545 – 0,575	93,3% - 83,3%	61,3% - 67,7%
Proporción C/D vertical	0,545 – 0,585	93,3% - 90%	67,7% - 83,9%
Volumen de la copa	0,1525–0,1615 mm ³	86,7% - 83,3%	64,5% - 67,7%
Grosor promedio CFNRp	79 – 82,5 μ	100% - 90,3%	83,3% - 86,7%
Grosor cuadrante superior CFNRp	92 – 96,5 μ	100% - 96,8%	70% - 76,3%
Grosor cuadrante inferior CFNRp	88,5 – 103,5 μ	100% - 93,5%	63,3% - 86,7%
Grosor SHTS CFNRp	86,5 – 97,5 μ	100% - 90,3%	60% - 73,3%
Grosor SHTI CFNRp	85 – 97 μ	100% - 93,5%	60% - 73,3%

Grosor promedio ACGm	70,5 – 72 μ	100% - 93,3%	60% - 73,3%
Grosor mínimo ACGm	69 – 70,5 μ	100% - 96,7%	86,7% - 93,3%
Grosor sector TS ACGm	68,5 – 71,5 μ	100% - 96,8%	60% - 66,7%
Grosor sector TI ACGm	70,5 – 71,5 μ	100% - 93,5%	70% - 73,3%

Tabla 37: mejores puntos de corte de las distintas variable cuantitativas tomográficas, con su sensibilidad-especificidad respectiva (C/D: copa/disco; CFNRp: capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar; SHTS: sector horario temporal superior; SHTI: sector horario temporal inferior; ACGm: análisis células ganglionares macular; TS: temporal superior; TI: temporal inferior).

IV.- CORRELACIONES

IVa.- CORRELACIONES VARIABLES PENTACAM Y VARIABLES SD-OCT CIRRUS

Se estudió la fuerza de asociación entre distintas variables corneales y tomográficas, mediante una correlación de Pearson

1. Correlación de GCC ápex, GCC más fino y volumen corneal con el área de disco medido por SD-OCT Cirrus :

No se encontró correlación lineal significativa entre ninguno de los parámetros corneales estudiados y la variable SD-OCT Cirrus área de disco (tabla 38)

		Área de disco	GCC ápex	Grosor posición más fina	Volumen de la córnea
Área de disco	Correlación de Pearson	1	,172	,098	,110
	Sig. (bilateral)		,185	,451	,397
	N	61	61	61	61
GCC ápex	Correlación de Pearson		1	,955	,799
	Sig. (bilateral)			,000	,000
	N		61	61	61
Grosor posición más fina	Correlación de Pearson			1	,785
	Sig. (bilateral)				,000
	N			61	61
Volumen de la córnea	Correlación de Pearson				1
	Sig. (bilateral)				
	N				61

Tabla 38: correlación de Pearson entre distintas variables corneales Pentacam y el área de disco, medido por SD-OCT Cirrus.

2. Correlación GCC ápex con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm:

La correlación del GCC en el ápex no mostró correlación lineal significativa con ninguno de los mejores parámetros tomográficos de los análisis de cada área: CNO: área del anillo, CFNRp: grosor promedio, y ACGm: grosor mínimo (tabla 39). Sin embargo, como era de esperar, si mostraron correlación significativa las distintas variables tomográficas entre sí, siendo la mejor, aunque con poca diferencia entre ellas, la correlación entre grosor CFNRp promedio y grosor mínimo ACGm, con un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,842, p 0,000.

		Área de borde anillo	grosor mínimo ACGm	grosor CFNRp promedio	GCC-ápex
Área de borde anillo	Correlación de Pearson	1	,786	,810	,132
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,312
	N	61	60	61	61
Grosor mínimo ACGm	Correlación de Pearson		1	,842	,097
	Sig. (bilateral)			,000	,461
	N		60	60	60
grosor CFNRp promedio	Correlación de Pearson			1	,073
	Sig. (bilateral)				,575
	N			61	61
GCC-ápex	Correlación de Pearson				1
	Sig. (bilateral)				
	N				61

Tabla 39: correlaciones GCA, con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm.

3. Correlación mejor parámetro corneal Pentacam, volumen corneal, con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm

El mejor parámetro corneal Pentacam tampoco mostró correlación lineal significativa con ninguno de los mejores parámetros tomográficos de cada área estudiada (área de borde de anillo, grosor promedio CFNRp, grosor mínimo ACG). Tabla 40

		Volumen de la córnea	Área de borde anillo	grosor mínimo ACGm	grosor CFNRp promedio
Volumen de la córnea	Correlación de Pearson	1	,300	,314	,284
	Sig. (bilateral)		,019	,015	,027
	N	61	61	60	61

Tabla 40: correlaciones mejor parámetro corneal, volumen corneal, con los mejores parámetros de disco (área del anillo), de CFNRp (grosor promedio), del ACGm (grosor mínimo)

IVb.- CORRELACIÓN ÁREA DE DISCO CON OTROS PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS

1.- Correlación área de disco con grosor promedio CFNRp:

No se encontró correlación lineal entre el área de disco y el grosor promedio de la CFNRp (r : 0,058, p 0,658), ni en el total de los sujetos (tabla 41), ni en los grupos controles (sanos) (tabla 42) y casos (glaucoma) (tabla 43) por separado.

		Área de disco	grosor CFNRp promedio
Área de disco	Correlación de Pearson	1	,058
	Sig. (bilateral)		,658
	N	61	61

Tabla 41: correlación área de disco con el grosor CFNRp promedio, total de sujetos estudiados

		Área de disco	grosor CFNRp promedio
Área de disco	Correlación de Pearson	1	,326
	Sig. (bilateral)		,074
	N	31	31

Tabla 42: correlación área de disco con el grosor de CFNRp promedio, en sujetos sanos (controles)

		Área de disco	grosor CFNRp promedio
Área de disco	Correlación de Pearson	1	-,053
	Sig. (bilateral)		,780
	N	30	30

Tabla 43: correlación área de disco con el grosor de CFNRp promedio, en pacientes con glaucoma (casos).

2.- Correlación área de disco con los demás parámetros de CNO:

No se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del área de disco con el área de anillo, proporción copa disco vertical ni volumen de copa, si bien estos dos últimos mostraba cierta tendencia a una correlación positiva. Si se encontró correlación significativa aunque baja entre el área de disco y la proporción C/D promedio. Así mismo, se encontró correlación alta con significación estadística del resto de parámetros de CNO entre sí, negativa para el área de anillo con proporción C/D promedio y vertical, así como con volumen de la copa, y positiva de éstas entre sí, siendo la más alta la correlación entre proporción C/D vertical y promedio (tabla 44).

		Área de disco	Área de anillo	proporción C/D vertical	Volumen de la copa	proporción C/D promedio
Área de disco	Correlación de Pearson	1	,084	,394	,396	,452
	Sig. (bilateral)		,521	,002	,002	,000
	N	61	61	61	61	61
Área de anillo	Correlación de Pearson	,084	1	-,805	-,665	-,780
	Sig. (bilateral)	,521		,000	,000	,000
	N	61	61	61	61	61
proporción C/D vertical	Correlación de Pearson	,394	-,805	1	,717	,966
	Sig. (bilateral)	,002	,000		,000	,000
	N	61	61	61	61	61
Volumen de la copa	Correlación de Pearson	,396	-,665	,717	1	,729
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,000		,000
	N	61	61	61	61	61
proporción de copa/disco promedio	Correlación de Pearson	,452	-,780	,966	,729	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	
	N	61	61	61	61	61

Tabla 44: correlación de Pearson entre área de disco y resto de variables tomográficas de la CNO.

IVc.- CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES SD-OCT CIRRUS CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS

Se estudió la fuerza de asociación entre cada variable obtenida mediante SD-OCT Cirrus y su correspondiente cualitativa mediante una correlación de Pearson y/o de Spearman (tablas 45 a 57). Se encontró una correlación alta, alrededor de $\pm 0,8$, entre ambas en todas las variables, aunque sin llegar al grado de acuerdo. Las correlaciones de Pearson más altas fueron para las variables grosor del sector horario temporal superior de CFNRp y grosor promedio de CFNRp y sus respectivas variables cualitativas; las más bajas se encontraron entre la proporción C/D promedio y grosor promedio ACGm, con sus respectivas variables cualitativas.

				Área de borde anillo	CUALI Área de borde anillo	
Área de borde anillo	Correlación de Pearson			1	-,844	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			59	59	
	Bootstra p	Sesgo		0	,002	
		Error estándar		0	,033	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,897	
			Superior	1	-,769	
				Área de anillo	CUALI Área de anillo	
Rho de Spearman	Área de borde anillo	Coeficiente de correlación		1,000	-,833	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		59	59	
		Bootstra p	Sesgo		,000	,008
			Error estándar		,000	,047
			Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,899
				Superior	1,000	-,722

Tabla 45: correlaciones área de anillo y su variable cualitativa

				proporción C/D promedio	CUALI proporción copa/disco promedio	
proporción de copa/disco promedio	Correlación de Pearson			1	,773	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			56	56	
	Bootstra p	Sesgo		0	,000	
		Error estándar		0	,056	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	,647	
			Superior	1	,867	
				proporción copa/disco promedio	CUALI proporción copa/disco promedio	
Rho de Spearman	proporción de copa/disco promedio	Coeficiente de correlación		1,000	,799	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		56	56	
		Bootstrap	Sesgo		,000	-,008
			Error estándar		,000	,054
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	,669	
			Superior	1,000	,882	

Tabla 46: correlaciones proporción C/D promedio y su variable cualitativa

				proporción C/D vertical	CUALI proporción C/D vertical	
proporción C/D vertical	Correlación de Pearson			1	,858	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			55	55	
	Bootstra p	Sesgo		0	-,002	
		Error estándar		0	,035	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	,779	
			Superior	1	,917	
				proporción C/D vertical	CUALI proporción C/D vertical	
Rho de Spearman	proporción C/D vertical	Coeficiente de correlación		1,000	,857	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		55	55	
		Bootstrap	Sesgo		,000	-,004
			Error estándar		,000	,038
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	,766	
			Superior	1,000	,914	

Tabla 47: correlaciones proporción C/D vertical y su variable cualitativa

				Volumen de la copa	CUALI Volumen de la copa
Volumen de la copa	Correlación de Pearson			1	,817
	Sig. (bilateral)				,000
	N			59	59
	Bootstra p	Sesgo		0	,006
		Error estándar		0	,049
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	,719
			Superior	1	,907
				Volumen de la copa	CUALI Volumen de la copa
Rho de Spearman	Volumen de la copa	Coeficiente de correlación		1,000	,760
		Sig. (bilateral)		.	,000
		N		59	59
		Bootstrap	Sesgo	,000	-,006
			Error estándar	,000	,057
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	,629
			Superior	1,000	,847

Tabla 48: correlaciones volumen de la copa y su variable cualitativa

				grosor CFNRp promedio	CUALI grosor CFNRp promedio	
grosor CFNRp promedio	Correlación de Pearson			1	-,886	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,000	
		Error estándar		0	,021	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,923	
			Superior	1	-,841	
				grosor CFNRp promedio	CUALI grosor CFNRp promedio	
Rho de Spearman	grosor CFNRp promedio	Coeficiente de correlación		1,000	-,887	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,005
			Error estándar		,000	,032
			Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,928
		Superior		1,000	-,803	

Tabla 49: correlaciones grosor CFNRp y su variable cualitativa

				grosor CFNRp cuadrante superior	CUALI grosor CFNRp cuadrante superior	
grosor CFNRp cuadrante superior	Correlación de Pearson			1	-,880	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,001	
		Error estándar		0	,025	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,925	
			Superi or	1	-,823	
				grosor CFNRp cuadrante superior	CUALI grosor CFNRp cuadrante superior	
Rho de Spearman	grosor CFNRp cuadrante superior	Coeficiente de correlación		1,000	-,866	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,007
			Error estándar		,000	,035
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,914	
			Superior	1,000	-,783	

Tabla 50: correlaciones grosor cuadrante superior CFNRp y su variable cualitativa

				grosor CFNRp cuadrante inferior	CUALI grosor CFNRp cuadrante inferior	
grosor CFNRp cuadrante inferior	Correlación de Pearson			1	-,884	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstrap p	Sesgo		0	,001	
		Error estándar		0	,027	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,927	
			Superior	1	-,821	
				grosor CFNRp cuadrante inferior	CUALI grosor CFNRp cuadrante inferior	
Rho de Spearman	grosor CFNRp cuadrante inferior	Coeficiente de correlación		1,000	-,837	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,005
			Error estándar		,000	,039
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,893	
			Superior	1,000	-,740	

Tabla 51: correlaciones grosor cuadrante inferior CFNRp y su variable cualitativa

				grosor CFNRp	CUALI grosor CFNRp	
				sector horario temporal superior	sector horario temporal superior	
grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD y 1 en OI)	Correlación de Pearson			1	-,889	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,002	
		Error estándar		0	,026	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,930	
			Superior	1	-,828	
				grosor CFNRp	CUALI grosor CFNRp	
				sector horario temporal superior	sector horario temporal superior	
Rho de Spearman	grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD y 1 en OI)	Coeficiente de correlación		1,000	-,828	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,005
			Error estándar		,000	,047
			Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,898
				Superior	1,000	-,715

Tabla 52: correlaciones grosor sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI) de la CFNRp y su variable cualitativa

				grosor CFNRp sector horario temporal inferior	CUALI grosor CFNRp sector horario temporal inferior	
grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI)	Correlación de Pearson			1	-,843	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,003	
		Error estándar		0	,035	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,901	
			Superior	1	-,760	
				grosor CFNRp sector horario temporal inferior	CUALI grosor CFNRp sector horario temporal inferior	
Rho de Spearman	grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD y 5 en OI)	Coeficiente de correlación		1,000	-,828	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,007
			Error estándar		,000	,047
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,898	
			Superior	1,000	-,714	

Tabla 53: correlaciones grosor sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI) de la CFNRp y su variable cualitativa.

				grosor promedio de ACGm	CUALI grosor promedio de ACGm
grosor promedio de ACGm	Correlación de Pearson			1	-,795
	Sig. (bilateral)				,000
	N			60	60
	Bootstra p	Sesgo		0	,001
		Error estándar		0	,039
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,858
			Superior	1	-,703
				grosor promedio de ACGm	CUALI grosor promedio de ACGm
Rho de Spearman	grosor promedio de ACGm	Coeficiente de correlación		1,000	-,799
		Sig. (bilateral)		.	,000
		N		60	60
		Bootstrap	Sesgo	,000	,010
			Error estándar	,000	,053
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,875
			Superior	1,000	-,669
			Superior	-,669	1,000

Tabla 54: correlaciones grosor promedio ACGm y su variable cualitativa.

				grosor mínimo de ACGm	CUALI grosor mínimo de ACGm
grosor mínimo de ACGm	Correlación de Pearson			1	-,881
	Sig. (bilateral)				,000
	N			60	60
	Bootstra p	Sesgo		0	,000
		Error estándar		0	,023
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,922
			Superior	1	-,828
				grosor mínimo de ACGm	CUALI grosor mínimo de ACGm
Rho de Spearman	grosor mínimo de ACGm	Coeficiente de correlación		1,000	-,867
		Sig. (bilateral)		.	,000
		N		60	60
		Bootstrap	Sesgo	,000	,005
			Error estándar	,000	,032
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,910
			Superior	1,000	-,780

Tabla 55: correlaciones grosor mínimo ACGm y su variable cualitativa.

				grosor ACGm del sector temporal superior	CUALI grosor ACGm del sector temporal superior	
grosor ACGm del sector temporal superior	Correlación de Pearson			1	-,855	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,000	
		Error estándar		0	,025	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,900	
Superior			1	-,800		
				grosor ACGm del sector temporal superior	CUALI grosor ACGm del sector temporal superior	
Rho de Spearman	grosor ACGm del sector temporal superior	Coeficiente de correlación		1,000	-,835	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,005
			Error estándar		,000	,039
			Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,889
		Superior		1,000	-,735	

Tabla 56: correlaciones grosor sector temporal superior del ACGm y su variable cualitativa.

				grosor ACGm del sector temporal inferior	CUALI grosor ACGm del sector temporal inferior	
grosor ACGm del sector temporal inferior	Correlación de Pearson			1	-,875	
	Sig. (bilateral)				,000	
	N			61	61	
	Bootstra p	Sesgo		0	,000	
		Error estándar		0	,024	
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1	-,917	
Superior	1		-,823			
				grosor ACGm del sector temporal inferior	CUALI grosor ACGm del sector temporal inferior	
Rho de Spearman	grosor ACGm del sector temporal inferior	Coeficiente de correlación		1,000	-,865	
		Sig. (bilateral)		.	,000	
		N		61	61	
		Bootstrap	Sesgo		,000	,006
			Error estándar		,000	,037
		Intervalo de confianza a 95%	Inferior	1,000	-,914	
			Superior	1,000	-,770	

Tabla 57: correlaciones grosor sector temporal inferior del ACGm y su variable cualitativa.

V.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante en cada grupo de variables tomográficas estudiadas (CNO, CFNRp y ACGm) como variables predictoras, con objeto de determinar cuáles de ellas mantienen su trascendencia al analizarlas conjuntamente. Las variables de cada grupo obtenidas de esta manera, se incluyeron en un segundo tiempo en un nuevo análisis de regresión logística multivariante, junto con las variables edad y sexo, obteniendo así un modelo definitivo del que podría derivarse una probabilidad de tener glaucoma en función de los valores de las variables de este modelo (tabla 61). Se aplicó el método de Wald, hacia delante, con una p de inclusión <0.05 y una p de exclusión <0.10 .

En el análisis de regresión logística multivariante del grupo de variables de CNO, la variables que permanecieron en el modelo fueron el área del anillo y la proporción copa/disco vertical (tabla 58), con una odds ratio (OR) de 0,000 (factor protector) y 2350590,846 (factor de riesgo) respectivamente, y una p de 0,007 y 0,027, respectivamente.

En el grupo de variables de CFNRp, la variable que permaneció fue el grosor promedio (tabla 59), con OR de 0,829, y p 0,000.

En el grupo de ACGm, las variables presentes en la ecuación final fueron el grosor mínimo (OR: 0,500 y p: 0,007) y el grosor del sector temporal superior (OR: 1,586 y p: 0,059) (tabla 60). De forma llamativa, el grosor temporal superior se mostró de forma contradictoria como factor de riesgo, aunque solo cuando se analizaba conjuntamente con el grosor mínimo. Aunque podría entenderse como factor de riesgo su valor relativo respecto al grosor mínimo (es decir, mayor riesgo cuanto más diferencia exista entre ambos), dado que no se encontraron referencia previas en la literatura, y no quedar del todo aclarado, el grosor del sector temporal superior fue desestimado, aunque se incluyó en el análisis final.

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)=OR
Paso 1	AREAANILLO	-13,088	3,447	14,413	1	,000	,000
	Constante	14,819	3,940	14,144	1	,000	2726606,137
Paso 2	AREAANILLO	-10,988	4,094	7,204	1	,007	,000
	CDVERTICAL	14,670	6,624	4,905	1	,027	2350590,846
	Constante	3,991	6,141	,422	1	,516	54,090

Las variables no están en la ecuación				Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	CDPROM		4,173	1	,041
		CDVERTICAL		6,517	1	,011
		VOLCOPA		,965	1	,326
	Estadísticos globales			6,567	3	,087
Paso 2	Variables	CDPROM		,171	1	,679
		VOLCOPA		,165	1	,684
	Estadísticos globales			,273	2	,873

Tabla 58: análisis de regresión logística de las variables de CNO obtenidas con SD-OCT Cirrus (CD VERTICAL: proporción C/D vertical; CD PROM: proporción C/D promedio; VOLCOPA: volumen de la copa).

Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)=OR
Paso 1	G.PROM	-,188	,045	17,733	1	,000	,829
	Constante	15,407	3,696	17,376	1	,000	4909758,532

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	CUADSUP	,000	1	,994
		CUADINF	1,011	1	,315
		SHTS	1,957	1	,162
		SHTI	1,388	1	,239
	Estadísticos globales		4,967	4	,291

Tabla 59: análisis de regresión logística de las variables de CFNRp obtenidas con SD-OCT Cirrus (G.PROM: grosor promedio; CUADSUP: grosor cuadrante superior; CUADINF: grosor cuadrante inferior; SHTS: grosor sector horario temporal superior; SHTI: grosor sector horario temporal inferior).

Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)=OR
Paso 1	G.MÍNIM	-,290	,075	14,833	1	,000	,748
	Constante	20,725	5,408	14,689	1	,000	1001556970,045
Paso 2	G.MÍNIM	-,694	,256	7,355	1	,007	,500
	STS ACGm	,461	,245	3,555	1	,059	1,586
	Constante	15,808	5,112	9,562	1	,002	7336027,262

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	G.PROMM	1,861	1	,172
		STS ACGm	4,129	1	,042
		STI ACGm	,042	1	,837
	Estadísticos globales		4,227	3	,238
Paso 2	Variables	G.PROMM	,048	1	,826
		STI ACGm	,000	1	,983
	Estadísticos globales		,070	2	,966

Tabla 60: análisis de regresión logística de las variables de ACGm obtenidas con SD-OCT Cirrus (G.MIN: grosor mínimo; STS ACGm: grosor sector temporal superior ACGm; G.PROM: grosor promedio; STI ACGm: grosor sector temporal inferior ACGM).

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)= OR
Paso 1	G.MÍNIM	-,290	,075	14,833	1	,000	,748
	Constante	20,725	5,408	14,689	1	,000	1001556970,045
Paso 2	G.MÍNIM	-,182	,084	4,742	1	,029	,833
	ÁREA ANILLO	-6,849	3,777	3,289	1	,070	,001
	Constante	20,966	5,655	13,747	1	,000	1274450151,783
Paso 3	G.MÍNIM	-,078	,088	,790	1	,374	,925
	ÁREA ANILLO	-13,893	6,231	4,972	1	,026	,000
	Edad calculada	,275	,138	3,963	1	,047	1,316
	Constante	5,350	7,125	,564	1	,453	210,536
Paso 4	ÁREA ANILLO	-16,804	5,663	8,804	1	,003	,000
	Edad calculada	,298	,131	5,200	1	,023	1,348
	Constante	1,725	5,190	,110	1	,740	5,612

Las variables no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	STS ACGm	4,129	1	,042
		SEXO(1)	,447	1	,504
		AREAANILLO	4,741	1	,029
		Edad calculada	2,950	1	,086
		G.PROM	1,166	1	,280
		CD VERTICAL	4,088	1	,043
		Estadísticos globales	12,810	6	,046
Paso 2	Variables	STSECG	3,767	1	,052
		SEXO(1)	1,810	1	,178

			Edad calculada	6,722	1	,010
			G.PROM	,008	1	,929
			CD VERTICAL	2,027	1	,155
			Estadísticos globales	10,834	5	,055
Paso 3	Variables	STS ACGm	3,840	1	,050	
		SEXO(1)	1,675	1	,196	
		G.PROM	,853	1	,356	
		CD VERTICAL	1,548	1	,213	
	Estadísticos globales		4,776	4	,311	
Paso 4	Variables	G.MÍNIM	,822	1	,365	
		STS ACGm	,083	1	,774	
		SEXO(1)	1,051	1	,305	
		G.PROM	,121	1	,728	
		CD VERTICAL	2,609	1	,106	
	Estadísticos globales		5,363	5	,373	

Tabla 61: análisis de regresión logística multivariante de las mejores variables de OCT de cada grupo, junto con las variables edad y sexo (G.MIN: grosor mínimo ACGm; STS ACGm: grosor sector temporal superior ACGm; CDVERTICAL: proporción copa/disco vertical; G.PROM: grosor promedio CFNRp).

Cuando se consideraron conjuntamente las variables área de anillo, proporción C/D vertical, grosor promedio CFNRp, grosor mínimo ACGm y grosor STS ACGm, junto con las variables edad y sexo, el análisis de regresión logística solo consideró de trascendencia para el glaucoma las variables área del anillo y edad (tabla 61). De tal manera, podríamos calcular la probabilidad de padecer glaucoma atendiendo a los valores de estas dos variables, en función de la fórmula:

$$P(Y) = 1 / (1 + e^{-(B_0 + B_1 \times \text{edad} + B_2 \times \text{área de anillo})})$$

Esta es la fórmula que habría que utilizar, donde P (Y) es la probabilidad de tener glaucoma, e es el número e (número de Euler, equivale a 2,718281828), Bo es la constante, B1 es el B de la edad y B2 es el B del área de anillo.

Según este modelo aplicado a todos los sujetos del estudio, se habrían identificado correctamente a todos los glaucomas ($p > 0,5$), salvo 3, dos glaucoma incipientes y uno moderado (p : 0,45460, 0,14616, 0,47684), y a todos los controles ($p < 0,5$), salvo uno (p : 0,55780), que de forma llamativa, tenía todos los valores estudiados de CNO, CFNRp y ACGm en valores considerados normales por el tomógrafo (verde), salvo el espesor del sector temporal superior del ACGm, que era dudoso/límite (amarillo).

DISCUSIÓN

I.-VARIABLES OBTENIDAS MEDIANTE PENTACAM

Ia.- GROSOR CORNEAL CENTRAL Y GLAUCOMA

La PIO elevada sigue siendo el factor de riesgo conocido más importante para el glaucoma, pero la susceptibilidad al daño glaucomatoso varía significativamente entre los pacientes, por lo que la identificación de factores de riesgo asociados ha sido el objeto de numerosos estudios.

El espesor corneal ha sido implicado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma.

Nuestro estudio, sin embargo, no mostró capacidad discriminativa entre sanos y glaucoma con significación estadística para ninguna de los tres espesores centrales analizados, en el ápex (p 0,398), centro pupilar (p 0,358) y grosor posición más fina (p 0,190). Este último, a pesar de ser el mejor de los tres grosores centrales, se encontraba lejos de la significación estadística, a pesar de que otros estudios han encontrado alguna capacidad discriminativa del mismo entre sujetos sanos y pacientes con GPAA⁴.

El OHTS, un modelo multivariable que incluyó diversas características basales de 1618 individuos con hipertensión ocular, mostró que tener una córnea fina era el factor predictivo más importante para el desarrollo de glaucoma en pacientes con hipertensión ocular. Sin embargo, la importancia del GCC como factor de riesgo para el glaucoma podría haber sido sobrestimado en el OHTS por varios motivos: puesto que el criterio de elegibilidad se basó primariamente en sujetos con PIO alta sin glaucoma, esto sesgó la selección hacia individuos con GCC más grueso (solo el 7% tenían GCC menor de 526 micras, mientras que más del 25% tenían un GCC mayor de 600 micras), así que casi el 50% de los participantes tenían una PIO corregida por debajo de los 21 mm Hg, y por el contrario, la verdadera PIO de los sujetos con GCC más delgado podría haber sido infraestimada, dando lugar a una sobrestimación de la importancia del GCC como factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma⁷.

A diferencia del OHTS, en el Early Manifest Glaucoma Trial⁶³ (EMGT), la PIO no se usó para determinar la elegibilidad o las decisiones de tratamiento, y, por tanto, la influencia del GCC en las mediciones de la TAG no tuvieron oportunidad de afectar la tasa de incidencia de progresión de glaucoma. En el EMGT el GCC apareció como un factor predictivo independiente de progresión de GPAA. En un estudio longitudinal poblacional para evaluar los factores de riesgo para el GPAA, el Barbados Eye Studies⁶⁴ (BES), se encontró que el GCC era un factor de riesgo independiente para el glaucoma. En otro estudio poblacional, Los Angeles Latino Eye Study⁶⁵ (LALES) la prevalencia de glaucoma fue más alta entre individuos con córneas finas que en individuos con GCC normal o grueso, a todos los niveles de PIO. Sin embargo, no en todos los estudios el GCC ha mostrado tal poder predictivo del riesgo de desarrollar GPAA en pacientes con HTO. En el estudio prospectivo de Salvat et al⁷⁰, que incluyó a 116 ojos de 116 pacientes con HTO, seguidos durante un periodo de 10 años, no encontraron valor predictivo al GCC; ellos explican la diferencia entre los

resultados de los diferentes estudios por las diferencias de las poblaciones estudiadas así como a factores acaecidos durante el seguimiento, los criterios más o menos rigurosos para la elección de participantes en el estudio, y diferencias metodológicas en la evaluación de los pacientes. Respecto al GCC, ellos consideran que un número importante de pacientes con HTO tienden a tener una PIO sobrestimada por la TAG debido a una córnea gruesa, por lo que el valor del GCC como predictor de desarrollo de GPAA podría estar relacionado con la proporción de pacientes con HTO falsos positivos; además, la PIO y el GCC están relacionados y esto podría enmascarar el efecto real de ambos parámetros en cuanto a la conversión a GPAA.

Tampoco en el estudio de Sáenz- Francés et ²⁵, en el que analizaron posibles diferencias de parámetros corneales medidos con Pentacam, entre sujetos sanos y pacientes con GPAA, se encontró diferencia significativa en el GCC entre ambos grupos, al igual que en otros muchos estudios, como el de Kitsos et al⁷¹, que apunta a la diferencias de etnia y los distintos grados de glaucoma incluidos en los diversos estudios, como responsables, en parte, de los resultados dispares.

En nuestro estudio, al ser la HTO criterio de exclusión entre los controles sanos, quedaron fuera pacientes con córneas gruesas y mediciones de TAG >21 mm Hg pero sin glaucoma, lo que puede explicar la falta de correlación encontrada entre GCC y glaucoma.

Por otro lado, factores demográficos, ambientales, tratamientos para el glaucoma y el dispositivo de medida usado pueden tener una influencia significativa en el GCC⁶¹, y deberían ser tenidos en cuenta cuando se valoran los efectos del GCC en el glaucoma. El hecho de que los pacientes con glaucoma incluidos en nuestro estudio estuviesen con tratamiento hipotensor, pudo haber influido igualmente en nuestros resultados, si bien es cierto que esto parece poco probable dada la influencia no aclarada de los mismos sobre el GCC. Otro factor a tener en cuenta, pudo ser el instrumento de medida empleado en nuestro

caso para el GCC, el Pentacam. Aunque no está aclarada la influencia del sistema de medida corneal, es cierto que en estudios previos se han empleado distintas técnicas de paquimetría, siendo la ultrasónica la más extendida. Respecto a los factores demográficos, se sabe que el GCC puede ser muy variable entre los distintos grupos étnicos, como muestran los estudios que comparan el GCC promedio tanto en ojos normales como glaucomatosos entre caucasianos, hispanos, afroamericanos y asiáticos, donde el espesor corneal más fino es más prevalente en la etnia afroamericana⁶¹. Un meta-análisis mundial encontró que el GCC promedio para ojos normales, de varios grupos raciales, independientemente del instrumento usado, fue de 544 micras. En estudios de población, se ha encontrado que los sujetos blancos tenían un GCC entre 542-558 micras, lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, con un valor de media del GCC (considerando todos los sujetos estudiados) en el ápex de 543,08 (SD 32,84), siendo algo más fino en las otras posiciones estudiadas: en el centro pupilar de 541,05 (SD 32,99) y posición más fina de 534,75 (SD 35,13). Teniendo en cuenta solo los controles, la media del GCC en el ápex fue de 546,61 (SD 37,44), dentro del rango de lo publicado.

Pensamos pues, que no queda definitivamente aclarada la influencia el GCC en el glaucoma, considerando en su conjunto sujetos con PIO en rango normal y sujetos con HTO. Son necesarios nuevos estudios con homogeneidad de los sistemas de medida, tanto corneal como de la PIO, así como control de los factores demográficos y ambientales que puedan influir en los resultados.

Ib.- VOLUMEN CORNEAL Y GLAUCOMA

Resulta interesante el hecho de que la mejor de todas las variables corneales analizadas con la Pentacam fue el volumen corneal, aunque sin alcanzar tampoco significación estadística ($p\ 0,011$), lo cual sugiere que este parámetro podría ser mejor indicador que el GCC. Este hallazgo resulta lógico ya que tiene en cuenta a la córnea en su conjunto y no solo la región central, lo que estaría acorde con las teorías que justifican la relación de las variables corneales (como el GCC y la histéresis corneal) con la susceptibilidad a padecer glaucoma en función de las propiedades biomecánicas compartidas con la lámina cribosa y la región peripapilar, tal como se desarrolló en el apartado “Importancia del GCC en el glaucoma”. Estudios previos, como el de Sáenz-Francés et al^{5, 24} ya han puesto de manifiesto la importancia del espesor corneal fuera del área central en el glaucoma, en su modelo de segmentación corneal.

Quizás sería conveniente estudiar de forma más exhaustiva en futuros estudios, con una muestra más amplia, el poder predictivo de este parámetro corneal de la Pentacam para aclarar definitivamente su relevancia como factor predictivo o no a tener en cuenta.

Ic.- PROFUNDIDAD DE LA CÁMARA ANTERIOR Y GLAUCOMA

Respecto a la profundidad de la cámara anterior medida por Pentacam, hay pocos estudios, uno de ellos, de Hashemi et al⁷² muestra una media de 3,37 mm, con un rango que varía desde 2,8 a 3,54. En su estudio, se muestra una correlación inversa de la edad con la profundidad de la cámara anterior, que puede ser explicada por el incremento del espesor del cristalino con la edad, sin que se acompañe de cambios en el espesor corneal. En el mismo estudio se muestra que la profundidad de la cámara anterior fue mayor en hombres que en

mujeres, lo que se relaciona con una más corta longitud axial en mujeres. También se muestra una significativa relación entre la profundidad de la cámara anterior y el error refractivo, de forma que en hipermétropes se encuentra una más pequeña profundidad de la cámara anterior.

En nuestro estudio, la media global de la profundidad de la cámara anterior fue de 2,701 mm (SD 0,303), algo menor de la encontrada por Hashemi et al, siendo la de los controles 2,72 mm (SD 0,304), y la de los pacientes con glaucoma discretamente inferior, 2,682 mm (SD 0,306). Fue la peor de todas las variables analizadas con la Pentacam en cuanto a su capacidad discriminativa entre sanos y glaucoma, con una p 0,629, pese a que la diferencia de la media de edad entre ambos grupos fue de 11,524 años a favor de los glaucomas, que podía haber establecido un sesgo hacia una menor profundidad en este grupo, que a pesar de todo, no mostró diferencia significativa con el grupo control.

II.- VARIABLES OBTENIDAS MEDIANTE SD-OCT CIRRUS

Es bien sabido que la pérdida de campo visual ocurre después de considerable daño de las células ganglionares retinianas, por lo que fue acuñado el término de glaucoma pre-perimétrico⁷³, es decir, glaucomas con cambios estructurales pero sin manifestación aun en el campo visual. Gran parte de los esfuerzos en el manejo del glaucoma se dirigen a su diagnóstico precoz, diferenciando ojos sospechosos de glaucoma de aquellos con glaucoma preperimétrico. Se ha demostrado que los cambios en la CNO y los defectos en la capa de fibras nerviosas pueden preceder a los defectos en el campo visual en meses o años⁷³, por lo que el diagnóstico precoz del glaucoma ha sido en gran parte facilitado por introducción de

nuevas herramientas de trabajo, tales como la OCT, GDx y el HRT, que permiten el análisis estructural de la CNO y la retina.

Colombo et al⁴ estudiaron la correlación entre el riesgo a los 5 años en pacientes con HTO no tratados, de desarrollar GPAA (en base a los modelos de los ensayos OHTS y EGPS), y los parámetros de la CNO y espesor CFNRp obtenidos por 3 técnicas de imagen que han sido usadas de forma rutinaria en los protocolos diagnósticos del glaucoma: HRT, GDx y TD-OCT (Stratus-OCT). Ellos encontraron una correlación estadísticamente significativa entre el cálculo de riesgo y alguno de los parámetros de OCT: el espesor promedio y superior de la CFNRp; sin embargo, no encontraron correlación significativa con los parámetros de HRT ni de GDx. De acuerdo con estos resultados, la OCT parece ser la técnica de imagen con la mejor sensibilidad para detectar cambios subclínicos en glaucoma. El estudio fue realizado con TD-OCT; la introducción de SD-OCT permite adquisiciones más rápidas y mayor resolución; sin embargo, muchos estudios han comparado la capacidad diagnóstica de ambos para detectar cambios glaucomatosos, y se ha encontrado buena concordancia entre los dos sistemas, con excelente habilidad diagnóstica, aunque la SD-OCT ha mostrado mayor reproducibilidad en las medidas. En una publicación de 2011 de Cho et al⁷⁴ el AUROC del espesor promedio de la CFNRp para discriminación de glaucoma, no difería significativamente entre ambos instrumentos (SD-OCT 0,969; TD-OCT 0,959).

Pero aunque la OCT ha sido adoptada ampliamente en la práctica clínica, persisten muchas dudas referentes a su uso óptimo, como cuál es la mejor estructura a medir, cuál o cuáles son los parámetros más adecuados, o hasta qué punto son fiables las bases de datos normalizados, en lo referente a diferenciar ojos sanos de glaucoma.

La OCT ha mostrado tener buena especificidad y sensibilidad para medir el espesor de la CFNRp, aunque la utilidad de la evaluación topográfica de la CNO con OCT para el diagnóstico del glaucoma y su monitorización permanece aún en estudio, así como la

idoneidad del estudio mediante OCT de las células ganglionares maculares en el diagnóstico precoz del glaucoma, aunque sí parece clara su utilidad en grados más avanzados de glaucoma.

En el presente estudio hemos intentado discernir que parámetros tomográficos tienen mayor capacidad discriminativa entre tener o no glaucoma, incluyendo todos los incluidos en el análisis de la CNO y los que han demostrado hasta la fecha ser más relevantes de los análisis de CFNRp y ACGm, con el SD-OCT Cirrus, y en nuestro medio. Se ha estudiado, así mismo, cuáles de estos parámetros resultaban más discriminantes cuando lo que se consideraba era la variante cualitativa, entendida como la categorización asignada según la base de datos normativos del tomógrafo, lo cual resulta de especial relevancia puesto que en la práctica clínica lo que se tiene en cuenta no son los valores numéricos en sí, sino el código de color basado en tal clasificación, y sobre lo cual no hemos encontrado apenas referencias bibliográficas, aunque sí se ha publicado sobre los posibles fallos en la categorización de los valores atendiendo a las bases de datos normativos, en determinadas situaciones. Por tanto, creemos de interés, dada su relevancia en la práctica clínica habitual, valorar la adecuación de la clasificación basada en datos normativos a los parámetros tomográficos considerados por la literatura científica actual más discriminantes entre tener o no glaucoma. De forma llamativa, observamos que los mejores parámetros tomográficos, referidos a sus valores numéricos, no coincidían con los mejores parámetros de las variables cualitativas, como se desarrollará más adelante.

IIa.- ANÁLISIS DE LA CFNRp Y GLAUCOMA

Actualmente, el estudio del espesor de la CFNRp mediante OCT se considera esencial en el diagnóstico y manejo del glaucoma, siendo su espesor promedio la variable de OCT más ampliamente usada para su diagnóstico⁴², aunque si bien es cierto, que la evaluación objetiva de sus valores sigue siendo un desafío en la práctica clínica⁴⁶, y esto se debe a diferentes motivos:

1. **Influencia del tamaño del disco óptico en las mediciones de espesor de la CFNRp:** existen estudios contradictorios; para unos investigadores, tal influencia no es significativa mientras que para otros sí que existe; pero la confusión aumenta más, puesto que en algunos estudios existe una correlación positiva, es decir, a mayor área de disco es de esperar un espesor de la CFNRp mayor, en tanto que en otros esta correlación es inversa, es decir, se encuentra un espesor de CFNRp menor en papilas más grandes. Cada autor argumenta una hipótesis para justificar sus hallazgos, de manera que para algunos la correlación es consecuencia de un artefacto de la medición, en tanto que para otros es debido a la variable anatomía e histología interpersonal de éste área. En este sentido, diferentes investigadores han publicado que un disco óptico de mayor tamaño tiene más fibras nerviosas, según determinaciones histológicas en ojos humanos; sin embargo, otros estudios histológicos también en humanos, no pudieron detectar una correlación entre contenido en axones y área del canal escleral⁴⁶. En 1996 Schumann y col. encontraron que un círculo de 3,4 mm de diámetro centrado en el disco óptico, era el más adecuado en términos de reproducibilidad para los barridos encaminados a medir el espesor de la CFNRp mediante OCT. Todos los estudios desde entonces han usado barridos circulares con ese diámetro, independientemente del tamaño del disco óptico. Sin embargo, es generalmente reconocido que el tamaño del disco óptico

muestra una gran variabilidad interpersonal en ojos normales, abarcando un rango entre 0,8 a 6 mm² de área; por tanto, usar un diámetro fijo para el barrido circular en todos los ojos, conlleva mediciones del espesor de la CFNRp a diferentes distancias del margen del disco óptico. Varios estudios usando Stratus OCT (TD-OCT), han mostrado que ojos con un área de disco grande tienen una CFNRp más gruesa, en tanto que otros estudios no encontraron tal correlación⁴⁶. Savini et al⁷⁵ mostraron que el espesor de la CFNRp medido por Stratus OCT, se correlacionaba positivamente con el tamaño del disco; los autores detectaron esta correlación en los cuadrantes superior, inferior y nasal; en el temporal, observaron similar tendencia pero sin alcanzar significación estadística. Ellos sugirieron que tal correlación podía ser el resultado del incremento del número de fibras nerviosas en ojos con discos grandes, o bien un artefacto producido por el uso de un barrido de diámetro fijo, por lo que en discos grandes estaría reducida la distancia al margen, dando lugar a la sobrestimación del espesor de la CFNRp. Sin embargo, en otro estudio posterior, Savini et al⁷⁶ encuentran que cuando el diámetro del barrido se ajusta al tamaño del disco los discos grandes muestran valores más bajos de espesor. Kaushik et al⁷⁷, utilizando el protocolo de fast-scanning de 3,4 mm de diámetro del Stratus OCT, encuentran que el área del disco no afecta a las medidas de la CFNRp, sugiriendo que el espesor de la misma depende de la distancia al centro del disco óptico más que de la distancia al margen del canal escleral. Mansoori et al⁷⁸ usando SD-OCT/SLO fue incapaz de demostrar una correlación significativa entre el tamaño del disco óptico y el espesor promedio o por cuadrantes de la CFNRp, hipotizando que la gran variabilidad interpersonal en el espesor de la misma y en el tamaño del disco óptico probablemente minimizaba el efecto de distintos tamaños de la CNO en la medida del espesor de la CFNRp. En otro estudio posterior, Mansoori et al⁷⁹ usando mismo

tipo de tomógrafo, encontraron que el área de disco no afectaba la medición de la CFNRp si era $< 4 \text{ mm}^2$, en tanto que se encontró una relación inversamente proporcional en el espesor promedio, cuadrante superior y cuadrante temporal de la CFNRp en ojos con áreas de disco $> 4 \text{ mm}^2$; los autores explicaron estos resultados asumiendo que las fibras nerviosas que emergían de papilas grandes debían distribuirse a lo largo de una circunferencia más grande, lo cual daría lugar a un espesor más delgado. Huang et al⁸⁰, usando el HRT II, mostraron que la variación de la longitud axial causa errores de magnificación y no hay una asociación significativa entre la verdadera área de disco y el espesor global de la CFNRp. Güngör et al⁴⁶ obtienen débil pero significativa correlación positiva entre el tamaño de la CNO y el espesor inferior y promedio de la CFNRp medido con SD-OCT Cirrus; además, observaron que el espesor de la CFNRp se incrementaba en todos los cuadrantes con el tamaño del disco. Tekeli et al⁸¹ en su estudio realizado con SD-OCT Cirrus, concluyen que el tamaño del disco afecta al espesor de la CFNRp en ojos con GPAA, existiendo una significativa correlación positiva entre ambos, y consideran esto como un posible factor de riesgo para el daño glaucomatoso, ya que el tamaño del disco óptico en el subgrupo de glaucoma fue significativamente mayor que en el subgrupo de hipertensión ocular. Sin embargo, otros estudios sostienen lo contrario, existiendo diferentes hipótesis que intentan explicar, basándose en las características anatómicas, un incremento de susceptibilidad en discos grandes y en discos pequeños; así mientras que en unos estudios sostienen que disco pequeños tienen una lámina cribosa más pequeña y con menos poros que los discos grandes, dejando menos espacio a las fibras nerviosas para su paso, lo cual induciría compresión focal de los axones, otras sostienen la teoría de que la presión diferencial a través de la lámina cribosa podría producir una mayor deformación y desplazamiento del tejido

central en discos grandes ocasionando una mayor susceptibilidad a glaucoma en éstos⁸¹. El hecho de que existan diferentes resultados en un sentido y en otro refuerza la idea de que probablemente el tamaño del disco no sea un factor de riesgo para el glaucoma. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas el área de disco entre los pacientes con glaucoma y los controles sanos ($p=0,886$), ni se encontró correlación significativa entre el área de disco y el espesor promedio de la CFNRp, ni en el conjunto de los sujetos estudiados (correlación de Pearson: 0,058, $p=0,658$), ni en cada grupo de casos y controles por separado (pacientes con glaucoma: correlación de Pearson: -0,053, $p=0,780$; sanos: correlación de Pearson: 0,326, $p=0,074$).

2. **¿Cuál de todos los valores de espesor de la CFNRp aportados por la OCT tiene mayor poder predictivo/diagnóstico?:** aunque el análisis de la CFNRp mediante OCT ha sido ampliamente usado como medio para el diagnóstico de glaucoma y la monitorización de su progresión, no hay unanimidad en los resultados de los múltiples estudios realizados sobre los mejores parámetros al respecto, que además variarán según cual sea el modelo de tomógrafo usado. Así, según Schrems et al⁴⁹ en un estudio longitudinal con periodo de seguimiento de 6,9 años de media, en el que analizaron el valor predictivo de las medidas de la CFNRp obtenidas mediante SD-OCT Spectralis para predecir la conversión del CV en sujetos normales, hipertensos oculares y glaucomas preperimétricos, observaron que el espesor del sector temporal inferior fuera de los límites normales jugaba el papel más importante en cuanto a la valoración del perfil de riesgo. Lu et al⁸² mostraron que el espesor promedio de la CFNRp tenía el más alto valor diagnóstico (AUROC=0,89) de todos los parámetros diagnósticos de la CFNRp medidos por Stratus TD-OCT. En el estudio de Leite et

al⁸³ se analizaron y compararon las medidas de espesor de la CFNRp con tres plataformas diferentes de SD-OCT: Spectralis (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany), Cirrus, and RTVue. El parámetro de espesor de la CFNRp con mayor AUROC para Spectralis fue el cuadrante superior (0,88), y el espesor promedio para Cirrus (0,88) y RTVue (0,87), sin que se encontrara diferencia significativa entre la sensibilidad del mejor parámetro de cada uno de los tres instrumentos. El espesor promedio medido por Cirrus mostró una sensibilidad del 80,3% a una especificidad fija del 80%. Usando también el SD-OCT Spectralis, Lisboa et al⁸⁴ determinaron como mejor parámetro de la SD-OCT el espesor temporal superior de la CFNRp, con una AUROC de 0,88 ($P=0,008$). Nuevamente encontramos distintos resultados según los estudios consultados, acerca del mejor valor del espesor del CFNRp respecto al diagnóstico de glaucoma, incluso para la misma plataforma de OCT. Usando el Cirrus SD-OCT, Leung et al⁸⁵ encontraron para el diagnóstico de glaucoma, una sensibilidad del 91,6% y una especificidad del 87,6% para las medidas de la CFNRp, y un área bajo la curva ROC de 0,962 para el valor promedio. Según Lee et al⁴⁴ en su estudio comparativo de dos sistemas de OCT, un swept-source optical coherence tomography (DRI-OCT) y un OCT de dominio espectral, el SD-OCT Cirrus, en coreanos adultos, los valores de espesor promedio, sectores superior e inferior, de la CFNRp, mostraron alta capacidad diagnóstica para el diagnóstico de glaucoma en ambas modalidades de OCT, independientemente de la severidad del glaucoma. Un haz de fibras nerviosas retinianas grueso en los sectores verticales explica la detección más fácil de cambios en los sectores superiores e inferiores. Además, los sectores superotemporal e inferotemporal son las áreas que se afectan más precozmente en el glaucoma en la mayoría de los casos³. Este resultado está en consonancia con estudio previos con TD-OCT y/o SD-OCT⁴⁴.

Nosotros, estudiamos mediante SD-OCT Cirrus, la capacidad discriminativa entre sano/glaucoma de las mediciones del análisis de la CFNRp que han mostrado ser más adecuadas para tal fin en los estudios previos: grosor promedio, grosor de cuadrantes superior e inferior, y grosor de los sectores horarios temporal superior (11 en el OD, 1 en el OI) y temporal inferior (7 en el OD, y 5 en el OI). El AUROC del espesor promedio de la CFNRp fue de 0,926 en cuanto a variable cuantitativa, con una sensibilidad de 90,3% para una especificidad de 86,7% (punto de corte: 82,5 micras de grosor promedio CFNRp). El AUROC de su equivalente cualitativa, es decir, considerando el valor asignado por la base de datos normativos del tomógrafo, fue de 0,906. En ambos casos, tanto como variable cuantitativa como cualitativa, fue el mejor parámetro de entre todos los analizados del análisis de CFNRp, de acuerdo con la mayoría de las publicaciones al respecto revisadas, para el SD-OCT Cirrus. De los 5 parámetros de la CFNRp analizados, solo el grosor promedio fue estadísticamente significativo en el análisis multivariante conjunto.

IIb.- ANÁLISIS DE LA CNO Y GLAUCOMA

A pesar de su indudable utilidad, el análisis del espesor de la CFNRp falla en la detección de algunos glaucomas preperimétricos; así por ejemplo, se ha publicado la sensibilidad del espesor promedio de la CFNRp por varias plataformas de SD-OCT, en 62,1% al 65,6% a una especificidad fija del 95%⁴². Podríamos mejorar nuestra capacidad diagnóstica en el glaucoma mejorando nuestro manejo de variables topográficas del nervio óptico, tales como la medida de la excavación y del anillo neurosensorial, así como del análisis de células ganglionares maculares, complementándolo con el espesor de la CFNRp.

Pero aunque hay estudios que sugieren que los cambios en el espesor de la CFNRp son mejores para detectar el glaucoma incipiente que los parámetros de la papila, hay otros estudios experimentales, como el de Fortune et al⁸⁶, realizado en monos y usando Spectralis SD-OCT y HRT II, que han mostrado que pueden detectarse cambios en la papila antes que el adelgazamiento en la CFNRp sea aparente en la SD-OCT.

Una de las ventajas del análisis de la CNO respecto al análisis de espesor de la CFNRp es que el adelgazamiento de la CFNRp está presente en otras neuropatías ópticas, y, por tanto, no es tan específico de la neuropatía óptica glaucomatosa como las mediciones del disco óptico dirigidas a cuantificar la excavación. Pero, por otro lado, aunque se ha publicado que los cambios en el anillo neuroretiniano ocurren más precozmente que los cambios en la CFNR, la menor variabilidad de esta última puede hacer más fácil la diferenciación entre verdadera progresión de los cambios conformacionales, como los que afectan al MRW en respuesta a fluctuaciones de la PIO (se ha visto que una PIO alta durante la adquisición del escáner puede influenciar la conformación estructural de la CNO, con desplazamiento posterior de su superficie y adelgazamiento del MRW⁵¹).

Queda pues, por aclarar, que estudio es superior en cuanto a su capacidad discriminativa en el glaucoma, pero nuevamente encontramos resultados contradictorios en los estudios realizados que valoran la capacidad diagnóstica de las distintas variables obtenidas mediante OCT, aumentando la confusión el hecho de que sean realizados con distintas plataformas y en grupos de distintas características, tanto étnicas, demográficas y clínicas.

Rao et al⁸⁷ compararon medidas de la CFNRp, CNO y espesor macular usando el RTVue OCT desde el Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS) y publicaron que las medidas de espesor de la CFNRp y capas internas de la mácula eran mejores para el diagnóstico del glaucoma que las variables de la CNO.

Mwanza et al⁸⁸ no encontraron diferencias significativas en la capacidad para diagnosticar glaucoma, incluso incipiente, entre los parámetros de la CNO y el espesor de la CFNRp, obtenidos con Cirrus SD-OCT.

Richter et al⁴² estudiaron la validez de las variables de la CNO medidas tanto con TD-OCT como SD-OCT (RTVue), comparadas con el promedio del espesor de la CFNRp, en pacientes del AIG Study, dado que en los estudios previos sobre las variables de la CNO no se hicieron ajustes en relación al tamaño del disco óptico ni a la longitud axial, debido a que las mediciones de las mismas se hicieron con HRT. En su estudio exploraron el impacto de estos ajustes sobre la exactitud del diagnóstico. La variable de la CNO que demostró mayor capacidad diagnóstica fue el área del anillo para la TD-OCT, y la proporción C/D vertical para la SD-OCT, y en ambos casos su capacidad diagnóstica fue ligeramente inferior que el promedio del espesor de la CFNRp para TD-OCT y SD-OCT, y similar al grosor promedio del ACGm medido por SD-OCT, sin detectarse diferencia estadísticamente significativa. El hallazgo de que el área del anillo fuese mejor para la TD-OCT y la proporción C/D vertical para la SD-OCT, fue probablemente un hecho casual, ya que la diferencia entre los valores AUROC de ambas fue pequeña. Para Richter et al⁴² en su estudio, la proporción C/D vertical fue la variable de mayor capacidad diagnóstica, tanto por si sola como ajustándola a la longitud axial. El fuerte poder diagnóstico del área del anillo y la proporción C/D vertical, para Richter, apoya el interés creciente en el estudio de las variables de la CNO para el diagnóstico del glaucoma. Unas de las limitaciones al estudio de Richter et al fue el método antiguo usado por los algoritmos del Stratus OCT y el RTVue OCT para medir los márgenes del disco y la excavación. Con todo, ellos concluyen, que aun usando las nuevas medidas con BMO-MRW desarrolladas por Chauhan y Burgoyne para definir el anillo neuroretiniano, es posible que mejorara la capacidad diagnóstica del área del anillo y de la relación copa/disco vertical.

Kim et al⁸⁹ publicaron que la proporción C/D vertical y horizontal, medida, tanto por TD-OCT (Stratus-OCT) como por SD-OCT (RTVue), mostraba una excelente concordancia diagnóstica tanto entre los dos tomógrafos como con las estereofotografías analizadas por especialistas de glaucoma.

Lisboa et al⁹⁰ usaron un diseño caso-control de pacientes con diagnóstico de glaucoma pre-perimétrico comparado con grupo control, y publicaron que las variables de la CNO con la más alta capacidad diagnóstica fueron la proporción C/D vertical, el área del anillo y el volumen del anillo para la SD-OCT (RTVue OCT); ellos encontraron además, una superioridad en la capacidad diagnóstica, estadísticamente significativa, del espesor promedio el espesor de la CFNRp comparado con la proporción C/D y con el valor promedio del espesor del complejo células ganglionares. La diferencia entre estos estudios y el de Richter puede ser debido a las diferencias entre las características entre los sujetos estudiados, dado que el tamaño de los estudios fue similar⁴².

Sato et al⁹¹ encuentran que el área del anillo es el mejor parámetro papilar para discriminar entre ojos sanos y glaucomatosos. En el estudio de Sato se vio, igualmente, que el volumen de la copa era un mal parámetro diagnóstico.

En nuestro estudio con SD-OCT Cirrus, el área del anillo fue el mejor parámetro de todas las variables de OCT analizadas, con un AUROC de 0,959, superior por tanto al espesor CFNRp promedio; sin embargo, su correspondiente variable cualitativa mostraba una AUROC más baja, de 0,814. El segundo mejor parámetro de disco fue, de acuerdo con otros estudios, la proporción C/D vertical (AUROC 946), pero nuevamente su capacidad discriminativa caía en su correspondiente variable cualitativa, es decir, en la clasificación asignada según la base de datos normativos del tomógrafo (AUROC 0,863).

En el análisis de regresión logística multivariante que incluía las 4 variables del estudio de CNO, solo permanecieron en el modelo final el área del anillo y la proporción copa/disco vertical.

Por otro lado, el volumen de la copa fue el que mostró menor AUROC (variable cuantitativa: 0,826; variable cualitativa: 0,783), y fue la variable del total de las obtenidas por OCT, con peor relación sensibilidad- especificidad, de acuerdo con los resultados de Sato et al.

Relación de los parámetros del análisis de la CNO con el área de disco:

Es bien conocido que en pacientes normales con discos ópticos grandes, también tienen excavaciones y medidas del anillo más grandes⁴².

En el estudio de Bourne et al⁵⁹, realizado en la población china de Singapur sobre sujetos normales, mayores de 40 años, se observó una positiva correlación entre el área de disco y el área de anillo con la longitud axial; los parámetros de disco óptico se calcularon mediante planimetría de estereofotografías. Esta correlación entre la longitud axial y el área del disco óptico también se encuentra en el estudio de Rudnicka et al³¹, sobre parámetros de la CNO medidos a partir de fotografías en color digitalizadas, en sujetos normales menores de 40 años; en este mismo estudio no se encuentra correlación del área de disco con la edad, ni diferencias significativas con el sexo, aunque las mujeres mostraban valores más pequeños tanto del área de disco como del anillo.

En lo referente al ajuste según el tamaño del disco de las variables de la CNO, en el estudio de Richter et al⁴², no se encontró una mejoría significativa para el diagnóstico del glaucoma tras dichos ajustes.

Sato et al⁹¹ en su estudio sobre la influencia del tamaño del disco en la capacidad diagnóstica del Cirrus SD-OCT para el glaucoma, encuentran que la capacidad diagnóstica del área del anillo, mejor parámetro papilar encontrado por ellos para discriminar entre ojos sanos y con glaucoma, no se afecta por el tamaño de la papila, a diferencia de la capacidad diagnóstica del HRT mostrada en otros estudios, en los que se muestra que la discriminación entre normalidad y glaucoma se ve significativamente influenciada por la forma y el tamaño del disco óptico, de manera que, con el HRT discos ópticos grandes se asocian a más bajas especificidades mientras que discos pequeños se asocian a más bajas sensibilidades, lo que puede limitar la utilidad clínica de los parámetros de la CNO medidas con este dispositivo, para el diagnóstico del glaucoma.

En nuestro estudio, nuevamente de acuerdo con Sato et al, encontramos el área de anillo como el mejor parámetro papilar para discriminar entre ojos sanos y con glaucoma, sin encontrarse correlación significativa entre este parámetro y el área de disco. Respecto al resto de parámetros de la CNO, solo se encontró correlación estadísticamente significativa, aunque baja (correlación de Pearson 0,452) con la proporción copa/disco promedio, a diferencia de otros estudios como el de Knight et al⁹², que encuentran que el área de anillo, la proporción copa/disco promedio y vertical y el volumen de la copa se asocian moderadamente con el área de disco.

IIc.- ANÁLISIS DE CÉLULAS GANGLIONARES MACULAR Y GLAUCOMA

A pesar de todos los estudios, no se ha clarificado del todo si es mejor para el estudio del glaucoma, el análisis de la mácula o de la región peripapilar mediante OCT⁴⁸.

Hay que tener en cuenta al interpretar los datos del ACGm, los fallos en la tecnología; se han publicado fallos en ojos sanos, especialmente en aquellos con largas longitudes axiales, grandes ángulos fóvea-disco y en papilas pequeñas. Además, el edema macular diabético y la degeneración macular son comorbilidades frecuentes en el grupo de edad de los pacientes con glaucoma, lo cual puede afectar a las mediciones maculares⁵⁴.

Bussel et al⁹³, analizando diferentes estudios realizados con SD-OCT (Cirrus y RTVue), publicaron que el análisis de la CFNRp seguía siendo el más adecuado para el diagnóstico del glaucoma, aunque la evaluación macular mostraba un comportamiento similar y una prometedora alternativa.

En una revisión sistemática y metanálisis al respecto, realizado por Oddone et al⁴⁸ encontraron estudios que mostraban similar comportamiento de ambos análisis, pero también resultados contradictorios entre la capacidad diagnóstica de parámetros maculares y de la CFNRp. En la revisión sistemática de Oddone concluyen, que a pesar de las limitaciones de su estudio debido a diferentes factores (alta heterogeneidad de los estudios incluidos, diseño caso-control, que sobrestima la exactitud, etc.) su revisión sugiere que los parámetros de OCT de la CFNRp son aun preferibles a los maculares para el diagnóstico de glaucoma, pero las diferencias son pequeñas, y aconsejan nuevas investigaciones focalizadas en la capacidad diagnóstica de los parámetros maculares en tipos especiales de glaucoma y en sujetos con miopía elevada o disco inclinado, los cuales no fueron incluidos en su revisión. Dada la alta heterogeneidad, la comparación directa o randomizada de estudios de distintos tomógrafos o de parámetros de OCT, y de estrategias diagnósticas, es esencial⁴⁸.

En un estudio posterior, Elbendary et al⁵⁵ analizan la capacidad diagnóstica del complejo células ganglionares versus CFNRp usando SD-OCT (Topcon3D OCT) en diferentes tipos de glaucoma. Concluyen que el mejor parámetro diagnóstico en el glaucoma incipiente es el espesor de la CFNRp, mientras que en el severo fue mejor el espesor del complejo de células ganglionares macular (incluyendo capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y plexiforme interna).

Zhang et al⁹⁴ estudian el valor predictivo de las medidas realizadas por la SD-OCT (RTVue) en la visita basal en cuanto al desarrollo de defectos glaucomatosos en el campo visual, y encuentran que tales mediciones son útiles para analizar el riesgo de conversión a glaucoma perimétrico, de manera que los individuos que tengan en la visita basal parámetros de OCT anormales o límites, especialmente aquellos que afectaron a la mácula, pueden requerir revisiones periódicas más estrechas e inicio de tratamiento para evitar la pérdida visual.

Respecto al SD-OCT Cirrus, hay autores que muestran que su protocolo de análisis de células ganglionares macular (ACGm) tiene una capacidad diagnóstica similar a la de la CFNRp para el glaucoma. Adicionalmente, se ha verificado según esos mismos estudios que las medidas de los sectores inferiores de la CFNRp y ACGm tienen la mejor capacidad diagnóstica. Según Lee et al⁴⁴, el sector inferior de la CFNRp y ACGm son efectivas en distinguir ojos glaucomatosos de ojos normales. De forma interesante hubo diferencias significativas en los sectores inferiores de ACGm (sector inferior en controles versus glaucoma moderado a severo, y nasal inferior, inferior y temporal inferior en glaucoma incipiente versus moderado a severo) donde los valores de AUROC para SD-OCT Cirrus fueron altos. Así, Mwanza et al⁹⁵ demostraron que el espesor promedio del ACGm, medido con el SD-OCT Cirrus, tiene una excelente capacidad para diferenciar ojos sanos de glaucomatosos, con una AUROC de 0,935, casi idéntica a la AUROC del a CFNRp, de 0,936

Kaushik et al⁵³ estudiaron la utilidad del ACGm del SD- OCT Cirrus para el diagnóstico de glaucoma en pacientes sospechosos, comparados con la capacidad discriminativa del espesor de la CFNRp; sus resultados indican moderada AUROC para discriminar entre sospechosos de glaucoma y normales, y alta AUROC para discriminar entre sospechosos de glaucoma y glaucoma incipiente. Sin embargo, el promedio del espesor de la CFNRp superó el promedio del ACGm en su estudio. Ellos lo explican por la inherente fisiopatología de la pérdida de células ganglionares glaucomatosas: la distribución espacial de las diferentes células ganglionares de la retina es tal que las células predominantemente grandes, las cuales se correlacionan topográficamente con la región magnocelular del cuerpo geniculado lateral, son designadas como células “M” y se encuentran fundamentalmente fuera de la región foveal central; un mayor número con diferencia, de células pequeñas, las cuales se corresponden con la región parvocelular del cuerpo geniculado lateral, designadas como células “P”, representan la mayoría de células ganglionares, y se distribuyen principalmente en el área parafoveal. Se ha visto que en el glaucoma incipiente se produce la pérdida selectiva de células “M” de gran diámetro, lo cual ha sido apoyado por la pérdida selectiva de los axones predominantemente largos en el glaucoma incipiente, y una significativamente menor densidad de las magnocelulares en el cuerpo geniculado lateral, comparado con las capas parvocelulares. Así, mientras que las células ganglionares se concentran en su mayor número en la mácula, aquí predominan las células “P”, y dado que son las células “M” las que se pierden en el glaucoma incipiente, es de esperar que el ACGm de la OCT no detecte un glaucoma muy incipiente. Por tanto, Kaushik et al⁵³ sugieren que las medidas del espesor de la CFNRp puede, de hecho, ser un mejor indicador de pérdida de células ganglionares, ya que tiene en cuenta el promedio de todos los axones que convergen en el disco óptico y es más probable que incluya axones supervivientes de las células “M” también. Es conocido que el haz papilomacular resiste al daño estructural permaneciendo intacto hasta estadios

finales de la enfermedad. En pacientes con glaucoma moderado a avanzado, la detección de cambios en la región macular de células ganglionares puede ser más útil para su evaluación.

Con el SD-OCT Cirrus, Larrosa et al¹⁶ demuestran como mejores parámetros para detectar glaucoma, respecto a los valores de la CFNRp, el del cuadrante inferior (AUROC: 0,867), respecto a los parámetros de la CNO, la proporción C/D vertical (AUROC: 0,820) y el área del anillo (AUROC: 0,819), y respecto al ACGm, el espesor mínimo (AUROC: 0,868) y el del sector inferotemporal (AUROC: 0,867). Ellos concluyen que los mejores parámetros de la CFNRp, ACGm y CNO muestran similar capacidad para la detección de glaucoma, pero que la combinación de los mismos mediante la creación de fórmulas predictivas, puede mejorar tal capacidad diagnóstica en comparación con los mejores parámetros aislados. Igualmente, Wang et al⁹⁶, analizando los datos del AIG Study, realizado con Stratus TD-OCT, encuentran que la combinación de las medidas de la CFNRp, mácula y disco óptico, puede mejorar la capacidad diagnóstica.

En nuestro estudio, las mejores curvas ROC del ACGm fueron el grosor mínimo (AUROC 0,953), grosor temporal inferior (AUROC 0,919) y grosor promedio (AUROC 0,917) de las variables cuantitativas, y grosor mínimo cualitativa (AUROC 0,900), de lo que se deduce, en consonancia con otros estudios realizados con SD-OCT Cirrus, que el grosor mínimo del ACGm es un excelente parámetro para discriminar entre ojos sanos y con glaucoma. Por otro lado, el parámetro que mostró mejor relación sensibilidad- especificidad de entre todos los parámetros de la OCT, fue el grosor ACGm mínimo.

IId.- VARIABLES TOMOGRÁFICAS CUALITATIVAS Y GLAUCOMA

La SD-OCT ha sido rápidamente incluida como uno de los principales test diagnósticos para detectar daño estructural para el diagnóstico del glaucoma. Cada modelo de tomógrafo dispone de una base de datos normativos con la que comparar los datos de los pacientes, siendo estos clasificados en distintos grupos, con objeto de facilitar el diagnóstico.

Sin embargo, interpretar los datos según la base normativa de los distintos tomógrafos no está exenta de errores, y hay estudios al respecto. Así, se ha visto que una longitud axial alta se asocia a un alto porcentaje de error en la clasificación normativa en el ACGm. Qiu et al⁹⁷ en su estudio realizado con el tomógrafo Topcon 3D OCT 2000 vieron que ojos con una mayor distancia disco óptico-fóvea tenían mayor probabilidad de clasificaciones con falsos positivos en el estudio de espesor de las capas internas maculares. Igualmente, pueden producirse falsos positivos en la interpretación de los resultados mediante el código de colores de los diferentes tomógrafos, en discos inclinados, en presencia de atrofia peripapilar, o por determinado equivalente esférico, como en miopes moderados⁹⁸.

Sin embargo, poco se ha estudiado sobre la capacidad discriminativa para el glaucoma de dicha categorización en ojos emétopes, sin son fiables para el diagnóstico de esta enfermedad, y si los mejores parámetros coinciden con los tradicionalmente estudiados (atendiendo a los valores numéricos)

La base de datos normativos del SD-OCT Cirrus incluye sujetos de diferentes etnias, paridad en cuanto al sexo, y estratificados en grupos etarios (cada grupo incluye a sujetos de una misma década de edad, salvo a partir de los 70 años). Se ha publicado una disminución en el área del anillo medido por SD-OCT Cirrus de 0,002-0,003 mm²/año (0,02-0,03 mm²/década), y 0,19micras/año en el espesor de la CFNRp (alrededor de 2 micras/década)⁹².

Comparando los resultados obtenidos en nuestro estudio en las tres estructuras analizadas (CFNRp, CNO y ACGm), resulta llamativo el hecho de que, si bien las mejores curvas ROC las mostraban el área del anillo, con un AUROC de 0,959, el grosor mínimo del ACGm, con una AUROC de 0,953, y la proporción C/D vertical, con AUROC 0,946, frente al grosor promedio de la CFNRp (AUROC 0,926), cuando se analizan las variables cualitativas, en cuanto al valor asignado según la base de datos normativos, es este último parámetro, es decir, el grosor promedio de la CFNRp, el que mejor capacidad discriminativa tiene entre ojos sanos y ojos glaucomatosos (AUROC 0,906), lo que significa, según nuestro estudio, que cuando atendemos meramente al código de colores, y no a los datos numéricos en sí, el grosor promedio de la CFNRp sería el parámetro más útil, lo cual estaría en consonancia con lo publicado en la mayoría de los artículos revisados.

La incongruencia entre las variables del análisis de CNO analizadas, atendiendo a los valores numéricos en sí mismos por un lado, y por otro a su agrupación en categorías atendiendo a los ajustes según base de datos normativos, presentando una mayor capacidad discriminativa las variables cuantitativas que las cualitativas (área de anillo: AUROC cuantitativa 0,959; cualitativa: 0,814; proporción C/D vertical: AUROC cuantitativa 0,946; cualitativa 0,863), podría ser debido en primer lugar a la diferencia en la media de edad (11,5 años) entre los grupos, a favor del grupo de glaucoma, puesto que, como queda demostrado estadísticamente en el análisis de regresión logística de cada variable con la edad y el sexo, la edad no es un factor confundente, aunque si influye. Pero por otro lado, hay que tener en cuenta el hecho de que en el ajuste según base de datos normativos de las variables de la CNO, el tomógrafo establece los ajustes no solo por la edad, sino también atendiendo al tamaño del disco; ante discos de tamaño fuera de lo normal (muy grandes o muy pequeños) el tomógrafo no establece una categoría, lo que traduce asignándole el color gris; esto supone pérdida de información que puede justificar la pérdida de capacidad discriminativa.

Sin embargo, en los parámetros del análisis de CFNRp y ACGm, donde la base de datos solo tiene en cuenta la edad, pero no el área de disco, solo se observan discretas variaciones en las curvas ROC de los mejores parámetros de los análisis de ambas estructuras (grosor promedio CFNRp: AUROC cuantitativa 0,926, cualitativa 0,906; grosor mínimo ACGm: AUROC cuantitativa 0,953, AUROC cualitativa: 0,900). Por otro lado, la base de datos normativos establece el punto de corte de cada grupo de edad en una década, poco menos de la diferencia de medias entre nuestro grupos casos-controles. Se ha estimado una variación por la edad de unas 2 micras por década⁹² en el espesor promedio de CFNRp medido por SD-OCT Cirrus, en tanto que el cambio que se ha sugerido como sospechoso de progresión de glaucoma en este mismo parámetro, 4-5 micras⁹⁹. Igualmente ocurre respecto al grosor mínimo del ACGm: se ha estimado una pérdida por década, atribuible a cambios por la edad, de 3,2 micras (0,32 micras por año), en tanto que se ha sugerido como probable indicador de progresión un cambio de unas 4 micras.

De alguna manera, nuestros resultados vienen a validar la idoneidad de la categorización normativa tanto en el grosor de CFNRp promedio como en el grosor ACGm mínimo, en nuestro medio. Por el contrario, pese a ser buenos parámetros para el diagnóstico de glaucoma el área del anillo y la proporción C/D vertical, habría que interpretar con precaución los códigos de color que presenta el aparato en cuanto a las variables del disco óptico.

Por otro lado, cuando se estudió la correlación de todas las variables cuantitativas con sus correspondientes cualitativas, pese a que globalmente mostraron una correlación alta, las mejores fueron el grosor promedio de CFNRp, en consonancia con lo citado anteriormente, y el grosor del sector temporal superior de la CFNRp. La más baja correlación se encontró en las variables proporción C/D promedio y espesor ACGm promedio.

Otro hecho a tener en cuenta cuando se consideran los resultados categorizados según la base de datos normativos, es la raza a la que pertenece el paciente estudiado. Se han descrito en publicaciones previas^{92,100} variaciones raciales significativas en los parámetros de CNO y CFNRp en las distintas modalidades de imagen, y en el SD-OCT Cirrus en concreto. Dado que la base de datos normativos de éste último representa a una población diversa pero con diferencias marcadas en cuanto a la representación de las distintas etnias incluidas, y nosotros incluimos solo a pacientes de raza caucásica, las diferencias obtenidas entre las AUROC de variables cuantitativas y cualitativas pueden también, en parte, ser debidas a este hecho, si bien es cierto que esta hipótesis en lo referente al área del anillo discreparía con los hallazgos de Knight et al⁹², que sostienen que usando SD-OCT Cirrus, el área del anillo no varía con la raza ni con el diámetro de disco (tampoco nosotros encontramos correlación con el área de disco), y por lo tanto sería un parámetro particularmente útil en el glaucoma, en tanto que otros parámetros de la CNO pueden verse afectados, además de por la edad, por el área de disco y la raza, y los de CFNRp por la edad, raza y longitud axial. En nuestro estudio el mejor parámetro cualitativo fue el espesor promedio de la CFNRp, aunque si bien es cierto que no se comprobó el efecto de la longitud axial, ya que todos nuestros pacientes estaban dentro de un rango estrecho de defecto refractivo, cercano a la emetropía. Puede que el hecho de ser todos los sujetos incluidos en nuestro estudio de raza caucásica, la mayoritaria en la base de datos normativos del SD-OCT Cirrus, pudo influir en la diferencia con los resultados de otros estudios que incluyeron pacientes de otras etnias.

III.- RELACIÓN PARÁMETROS CORNEALES Y PARÁMETROS SD- OCT

IIIa.- RELACIÓN PARÁMETROS CORNEALES Y PARÁMETROS DE CNO MEDIDOS CON SD-OCT

La relación entre los parámetros corneales y la morfología de la CNO en el diagnóstico del glaucoma podría explicarse por el retraso en el diagnóstico del GPAA debido a la infraestimación de la PIO, lo cual podría probablemente influenciar el estado de la enfermedad, y, consecuentemente, la influencia sobre la morfología de la CNO en el momento del diagnóstico, aunque también se ha especulado que las propiedades biomecánicas de la córnea pueden reflejar las del complejo CNO⁶⁷, y que las medidas del GCC pueden también correlacionarse con el tamaño del disco, dada la continuidad anatómica de la córnea, la esclera y la lámina cribosa. Existe amplia literatura científica sobre tal correlación, intentado establecer una relación entre el espesor corneal y las características morfométricas de la cabeza del nervio óptico, aunque los resultados han sido muy contradictorios⁷.

En pacientes con GPAA, distintas publicaciones muestran correlaciones existentes entre GCC y el área del disco óptico. Varios estudios han mostrado correlación positiva entre GCC y área de disco en sujetos con GPAA. Otros estudios, como el de Insull et al¹⁰¹, encuentran una relación inversa entre el GCC y el área del disco óptico. Así mismo, Bandyopadhyay et al¹⁰², encuentran que el GCC, medido por paquimetría ultrasónica, se correlaciona negativamente con el tamaño del disco óptico, medido por Stratus OCT, con significación estadística en pacientes con glaucoma pero no en controles sanos.

Muhsen et al⁶¹ encontraron una correlación significativa negativa en pacientes con glaucoma, entre GCC y la proporción C/D, al igual que Sáenz-Francés et al²³, que además encuentran en pacientes con GPAA tal correlación negativa significativa con el grosor corneal paracentral, midiendo la proporción C/D con HRT. Detectaron además, lo contrario a otras publicaciones, que el tamaño del disco no influye en las correlaciones entre el grosor corneal y las variables de la CNO. De igual manera, Prata et al⁶⁷ encuentran en su estudio realizado con ORA y HRT, que pacientes con GPAA no tratados aun, con córneas más finas, tienen mayor proporción copa/disco, independientemente de la PIO y del tamaño del nervio óptico.

También Mokbel y Ghanem⁵⁸ encuentran que los pacientes con GPAA con córneas más delgadas, medidas con paquimetría ultrasónica (GCC<540 micras) tiene significativamente una proporción copa/disco mayor, y mayor pérdida de área del anillo neuroretiniano (medidos por HRT). También Korkoutas et al¹⁰³ observaron una correlación significativa entre GCC y morfometría del disco óptico determinada con HRT II, en pacientes con glaucoma.

Otros como Wu et al¹⁰⁴ relacionan un GCC más delgado con un área de anillo neuroretiniano más pequeña y mayor relación copa/disco en pacientes con GPAA pero no en controles sanos.

En sujetos sanos, Sáenz-Francés et al²³ encuentran una correlación significativa negativa entre grosor corneal central y paracentral (medido con Pentacam) y área de disco óptico medida por HRT. Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado correlación en sujetos sanos entre el área de disco y el GCC, como en el estudio de Tekeli et al⁸¹. Tampoco Hawker et al¹⁰⁵ encontraron correlación significativa entre el GCC (medido por paquimetría ultrasónica) y los parámetros de disco óptico medidos por HRT, en una población normal de edad avanzada (Bridlington Eye Assessment Project)⁶⁸.

En nuestro estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el área de disco con el GCC en el ápex ni grosor más fino, ni con el volumen corneal. Tampoco se encontró correlación con el área del anillo, medido por SD-OCT Cirrus, ni del GCC en el ápex ni del volumen corneal.

IIIb.- PARÁMETROS CORNEALES Y GROSOR PROMEDIO CFNRp

Muhsen et al⁶¹ encontraron una correlación positiva entre GCC, medido con Pentacam, y el espesor de la CFNRp medido mediante SD-OCT Optovue RTVue, en pacientes glaucomatosos de etnia árabe.

Kaushik et al⁷³ comparan parámetros de CFNRp y de disco medidos por Stratus-OCT, con el espesor corneal medido con paquimetría ultrasónica, en sujetos sanos y en sujetos con HTO. Estratificaron los grupos en córneas delgadas ($\text{GCC} < \text{o igual a } 555 \text{ micras}$) y córneas gruesas ($\text{GCC} > 555 \text{ micras}$). Encuentran que los sujetos con HTO y córneas delgadas tienen medidas de espesor de la CFNRp menores, comparados con sujetos hipertensos con córneas más gruesas así como sujetos normales con córneas delgadas. No se encontraron diferencias en los valores de espesor de la CFNRp entre sujetos con HTO y córneas gruesas y controles. Tampoco hubo diferencias entre sujetos normales con córneas gruesas y córneas delgadas. Esto implica que los sujetos hipertensos oculares con córneas delgadas pueden o bien tener un daño estructural incipiente que no se ha manifestado en las características de la CNO o el campo visual, o bien pueden representar un subgrupo de pacientes con susceptibilidad mayor a daño glaucomatoso en presencia de PIO alta y CFNRp delgada.

En nuestro estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa con el grosor promedio de la CFNRp, ni del GCC en el ápex ni del volumen corneal, ni entre cualquiera de estos dos últimos con el grosor mínimo del ACGm.

IV.- LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO:

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran, en primer lugar, una muestra reducida de sujetos. Por otro lado, al ser todos los sujetos incluidos en el estudio de raza caucásica, nuestros hallazgos pueden no ser aplicados a otras poblaciones distintas. Los resultados obtenidos con el SD-OCT Cirrus pueden no ser aplicables a otros tomógrafos, ya que hay diferencias en los protocolos de barrido, algoritmos de segmentación y base de datos normativos entre los diferentes tomógrafos. Por último, la diferencia en la media de edad entre los grupos de casos y controles, aun habiéndose probado por análisis de regresión logística que no era confundente, si pudo influir en la diferencia de resultados entre variables cuantitativas y cualitativas, aunque pensamos que esta influencia sería anecdótica puesto que la diferencia de medias de edad entre ambos grupos apenas rebasaba (poco más de un año), el intervalo de punto de corte etario (10 años) establecido por la base de datos normativos del tomógrafo.

V.- FORTALEZAS DE NUESTRO ESTUDIO

Pensamos que las principales fortalezas de este estudio son:

- Haber sido realizado en una población concreta (pacientes del sur de Europa, todos ellos de raza caucásica), eliminando así los sesgos por etnia y contexto geográfico (alimentación, clima, etc.).
- Fueron excluidos del estudio controles con hipertensión ocular, eliminándose el sesgo por sobrestimación de la PIO.
- Por último, pero lo más importante, este trabajo analiza la capacidad discriminativa para el glaucoma de las variables tomográficas estudiadas según la categorización otorgada por la base de datos normativos del SD-OCT Cirrus en nuestro medio, lo cual pensamos es de especial relevancia, ya que son precisamente estos datos y no los numéricos, los valorados en la práctica clínica habitual, y sobre lo cual, no hemos encontrado en la revisión bibliográfica realizada, estudios similares.

CONCLUSIONES

Ninguna de las variables corneales (GCA, GCMF, GCP, y volumen corneal) ni la profundidad de la cámara anterior, medidas todas con Pentacam, mostraron capacidad discriminativa con significación estadística entre sujetos sanos y con glaucoma, en nuestro estudio, si bien el volumen corneal mostró cierta tendencia a una correlación negativa con la presencia de glaucoma. De las tres mediciones de espesor central, el GCMF fue la que demostró mejor comportamiento, aunque lejos de la significación estadística. Tampoco se encontró correlación significativa entre el GCA ni el volumen corneal, con las mejores variables medidas por SD-OCT Cirrus, de las estudiadas, ni con el área de disco.

Por el contrario, todas las variables obtenidas mediante OCT mostraron capacidad discriminativa con significación estadística ($p < 0,0001$), siendo las que mostraron mayor AUROC el área de anillo (0,959), espesor mínimo ACGm (0,953), proporción C/D vertical (0,946) y espesor promedio CFNRp (0,926). El espesor mínimo ACGm fue, además, el que mostró mejor índice de Youden (0,9) y mejor relación sensibilidad-especificidad, con un

punto de corte de 70,5 micras de espesor (sensibilidad 96,7%, especificidad 93,3%). Sin embargo, cuando se analizaron conjuntamente en un modelo de regresión logística multivariante, solo el área de anillo junto con la edad, mostró tener trascendencia para diferenciar ojos sanos de glaucoma, por lo que en nuestro modelo, la consideración conjunta del estudio de las tres áreas (CFNRp, CNO y ACGm) no aporta una mayor capacidad discriminativa entre sujetos sanos y con glaucoma.

Ni el área de anillo ni el grosor promedio de la CFNRp mostraron correlación significativa con el área de disco.

Fue llamativo que de las variables cualitativas, los mejores parámetros fueron el espesor promedio CFNRp (0,917) y el espesor mínimo ACGm (0,900), por lo que podemos concluir que ambas serían los mejores parámetros a tener en cuenta en nuestro medio, para discriminar entre ojos sanos y con glaucoma, cuando analizamos los resultados de la SD-OCT Cirrus en cuanto a la categorización según base de datos normativos, esto es, según código de colores, ofrecido por el tomógrafo.

Por el contrario, los peores parámetros tomográficos considerados globalmente, fueron el volumen de la copa (último de las cuantitativas y penúltimo de las cualitativas en cuanto a curvas ROC), y el grosor promedio ACGm (el que mostró peor acuerdo entre variable cuantitativa y cualitativa). Se deduce que, cuando analizamos los datos en función de la categorización según base de datos normativos del SD-OCT Cirrus, tenemos que tomar con precaución estos datos, junto con los parámetros de disco en general, si buscamos discriminar entre ojos sanos y con glaucoma en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90(3):262-267
- 2- Distanto P, Lombardo S, Verticchio Vercellin AC, Raimondi M, Rolando M, Tinelli C, Milano G. Structure/Function relationship and retinal ganglion cells counts to discriminate glaucomatous damages. BMC Ophthalmology. 2015; 15:185-194.
- 3- Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Strategies to improve early diagnosis in glaucoma. En: Bagetta G, Nucci C. Progress in Brain Research. New Trends in Basic and Clinical Research of Glaucoma: A Neurodegenerative Disease of the Visual System, Part B. Vol 221. 1ª Ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. P.103-133
- 4- Colombo L, Bertuzzi F, Rulli E, Miglior S. Correlations Between the Individual Risk for Glaucoma and RNLF and Optic Disc Morphometrical Evaluations in Ocular Hypertensive Patients. J Glaucoma. 2016; 25 (5):e455-e462.
- 5- Sáenz-Francés F, Jáñez L, Berrozpe-Villabona C, Borrego-Sanz L, Morales-Fernández L, Acebal-Montero A, et al. Corneal Segmentation Analysis Increases Glaucoma Diagnostic Ability of Optic Nerve Head Examination, Heidelberg Retina Tomograph's Moorfield's Regression Analysis, and Glaucoma Probability Score. J Ophthalmol. 2015 (citado 20 Feb 2017); 2015: 8 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/215951>
- 6- Gordon MO, Beiser JA, Brand JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol. 2002; 120 (6):714-720.

- 7- Sng CC, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(2):120-126.
- 8- European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma. 3ª ed. Savona: Dogma; 2009.
- 9- Kampmeter BA, Schubert KV, Budde WM, Degenring RF, Jonas JB. Optical coherence tomography of the optic nerve head: interindividual reproducibility. *J Glaucoma.* 2006 Jun; 15(3):248-54
- 10- Golubina LA, Kharintseva SV, Zimina MG, Derevtsova KA. Comparative analysis of morphometric optic nerve parameters in patients with open-angle glaucoma according to optical coherence tomography and retinal tomography (Abstract). *Vestn Oftalmol.* 2012; 128(4):32-34
- 11- Hua Z, Fang Q, Sha X, Yang R, Hong Z. Role of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Disk Measurement by OCT on Early Diagnosis of Glaucoma. *Eye Sci.* 2015; 30(1):7-12.
- 12- Shin HY, Park HY, Jung KI, Park CK. Glaucoma diagnosis optic disc analysis comparing Cirrus spectral domain optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph II. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(1):41-6
- 13- Hrynychak P, Hutchings N, Jones D, Simpson T. A comparison of cup-to-disc ratio measurement in normal subjects using optical coherence tomography image analysis of the optic nerve head and stereo fundus biomicroscopy. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004; 24(6):543-50
- 14- Iliev ME, Meyenberg A, Garweg JG. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II. *Eye.* 2006;20(11):1288-99
- 15- Mwanza JC, Budenz DL. Optical coherence tomography platforms and parameters for glaucoma diagnosis and progression. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(2):102-110
- 16- Larrosa JM, Moreno-Montañés J, Martínez-de-la-Casa JM, Polo V, Velázquez-Villoria A, Berrozpe C. A diagnostic Calculator for detecting Glaucoma on the Basis of retinal Nerve

- Fiber Layer, Optic Disc, and Retinal Ganglion Cell Analysis by Optical Coherence Tomography. *IOVS*. 2015; 56(11): 6788-95
- 17- Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S. Optic nerve head and fiber layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 30(11): 1-244
 - 18- Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA. Adjusting Intraocular Pressure for Central Corneal Thickness Does Not Improve Prediction Models for Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119(3): 437–442
 - 19- Sáenz- Francés F, Bermúdez-Vallecilla MC, Borrego-Sanz L, Jáñez L, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, et al. Anatomical characterization of central, apical and minimal corneal thickness. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(4):668-672
 - 20- Meda R, Wang Q, Paoloni D, Harasymowycz P, Brunette I. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):120-125
 - 21- Sáenz-Francés F, García-Catalán R, Jerez-Fidalgo M, Fernández-Vidal A, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, et al. Comparison of Goldmann applanation and dynamic contour tonometry measurements: effects of corneal morphometry. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011; 86(9):287-291
 - 22- Sáenz-Francés F, Jáñez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Jerez-Fidalgo M, García-Sánchez J, et al. Effect of corneal morphometry on dynamic contour and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2013; 22(5):380-383.
 - 23- Sáenz-Francés F, Jáñez L, Borrego-Sanz L, Berrozpe-Villabona C, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, et al. Correlations between corneal and optic nerve head variables in healthy subjects and patients with primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2015;8(6):1156-1161
 - 24- Sáenz-Francés F, Jáñez L, Borrego-Sanz L, Martínez-de-la-Casa JM, Morales-Fernández L, Santos-Bueso E, et al. Characterization of the thickness of different corneal zones in

- glaucoma: effect on dynamic contour, Goldmann and rebound tonometries Acta Ophthalmol. 2013; 91(8):e620-627.
- 25- Sáenz-Francés F, García-Feijó J, Jáñez L, Borrego-Sanz L, Martínez de la Casa JM, Fernández-Vidal A, et al. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(6):3683-3688
 - 26- Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, et al, Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Baseline Fourier-Domain OCT Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. Am J Ophthalmol. 2016; 172: 94-103
 - 27- Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines. Ophthalmol. 2016; 123(1):41-111
 - 28- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol. 2017;101(5):73-127
 - 29- National Institute for Health and Care Excellence. Glaucoma: diagnosis and management. National Guideline. London: NICE 2017
 - 30- Le PV, Zhang X, Francis BA, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, et al. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Advanced imaging for glaucoma study: design, baseline characteristics, and inter-site comparison. Am J Ophthalmol. 2015; 159(2):393-40.
 - 31- Rudnicka AR, Frost C, Owen CG, Edgar DF. Nonlinear behavior of certain optic nerve head parameters and their determinants in normal subjects. Ophthalmology. 2001; 108(12): 2358-2368.
 - 32- Foris LA, Tripathy K. Open angle Glaucoma. StatPearls (Internet). 2019 (citado 24 abril 2019); pag: 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887>
 - 33- Dietze J, Havens SJ. Glaucoma. StatPearls (Internet). 2019 (citado 24 abril 2019); pag.:1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217>.

- 34- Batawi H, Lollett IV, Maliakal C, Wellik SR, Anderson MG, Feuer W, et al. A Comparative Study of Central Corneal Epithelial, Stromal, and Total Thickness in Males With and Without Primary Open-Angle Glaucoma. *Cornea*. 2018; 37:712-719.
- 35- Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology*. 1998; 105(2):224-231.
- 36- Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular Genetics of Primary Open-Angle Glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017 July; 160: 62–84.
- 37- Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, Duijin CM, Hofman A, Jong PT. Genetics risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation Study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 1640-1645.
- 38- Sáenz-Francés B. Estudio de un Modelo de Segmentación del Grosor Corneal: Capacidad Discriminante entre Glaucoma Primario de Ángulo Abierto y Normalidad. Efecto sobre la Tonometría de Aplanación de Goldmann y la Tonometría de Contorno Dinámico. Madrid: Universidad complutense; 2012
- 39- Liu SA, Zhao ZN, Sun NN, Han Y, Chen J, Fan ZG. Transitions of the Understanding and Definition of Primary Galucoma. *Chin Med J*. 2018; 131: 2852-9
- 40- The Ocular Hypertension Treatment Study Group and the European Glaucoma Prevention Study Group. A Validated Prediction Model for the Development of Primary Open Angle Glaucoma in Individuals with Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114(1): 10–19
- 41- Khawaja AP, Viswanathan AC. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma?. *Eye*. 2018; 32: 877-883
- 42- Richter GM, Zhang X, Tan O, Francis BA, Chopra V, Greendfield DS, et al. Imaging for Glaucoma Study Group. Regression Analysis of Optical Coherence Tomography Disc Variables for Glaucoma Diagnosis. *J Glaucoma*. 2016; 25 (8):634-642.
- 43- Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal Ganglion Cell Count Estimates Associated with Early Development of Visual Field Defects in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 736–744

- 44- Lee SY, Bae HW, Seong GJ, Kim CY. Diagnostic Ability of Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma. *Yonsei Med J.* 2018; 59 (7): 887-896
- 45- Hardin JS, Taibb G, Nelson SC, Chao D, Vizzeri G. Factors Affecting Cirrus-HD OCT Optic Disc Scan Quality: A Review with Case Examples. *J Ophthalmol.* 2015; 1-16
- 46- Güngör SG, Akman A, Küçüködük A, Çolak M. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Three Different Optic Nerve Head Size Groups Measured by Cirrus Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Turk J Ophthalmol.* 2016; 46: 58-61.
- 47- Cull GA, Reynaud J, Wang L, Cioffi GA, Burgoyne CF, Fortune B. Relationship between orbital optic nerve axon counts and retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:7766–7773
- 48- Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M, Rizzo S, Donati S, Parravano M, et al. Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016; 123: 939-949.
- 49- Schrems WA, Schrems-Hoesl LA, Mardin CM, Laemmer R, Kruse FE, Horn FK. Can Glaucomatous Visual Field Progression be Predicted by Structural and Functional Measures?. *J Glaucoma.* 2017;26(4):373-382
- 50- Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013;120(3):535-543
- 51- Gardiner SK, Boey PY, Yang H, Fortune B, Burgoyne CF, Demirel S. Structural Measurements for Monitoring Change in Glaucoma: Comparing Retinal Nerve Fiber Layer Thickness with Minimum Rim Width and Area. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 6886-6891

- 52- Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology*. 1998; 105(2):224-31.
- 53- Kaushik S, Kataria P, Jain V, Joshi G, Raj S, Pandav SS. Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(4): 511-516.
- 54- Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8):4104-4109.
- 55- Elbendary AM, Abd El-latef MH, Elsorogy HI, Enaam K. Diagnostic accuracy of ganglion cell complex substructures in different stages of primary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2017; 52(4):355-360.
- 56- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(3):741-8.
- 57- Machiele R, Patel BC. Intraocular Pressure. StatPearls [Internet]. 2018 (citado 5 enero 2019); pag: 1-3. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532237/>
- 58- Mokbel TH, Ghanem AA. Correlation of central corneal thickness and optic nerve head topography in patients with primary open-angle glaucoma. *Oman J Ophthalmol*. 2010;3(2):75-80
- 59- Bourne RRA, Foster PJ, Bunce C, Peto T, Hitchings RA, Khaw PT, et al. The morphology of the optic nerve head in the Singaporean Chinese population (the Tanjong Pagar Study): part 2- biometric and systemic associations. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 310-314
- 60- Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975; 53(1):34-43.

- 61- Muhsen S, Alkhalaileh F, Hamdan M, AlRyalat SA. Central corneal thickness in a Jordanian population and its association with different types of Glaucoma: cross-sectional Study. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18:279-286.
- 62- Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(2):190-194
- 63- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1965-1972.
- 64- Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115(1):85-93.
- 65- Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(5):741-746.
- 66- De Saint Sardos A, Kamdeu FA, Chagnon M, Harasymowycz PJ. Intraocular pressure adjusted for central corneal thickness as a screening tool for open-angle glaucoma in an at-risk population. *Can J Ophthalmol*. 2009; 44: 571-575.
- 67- Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG, Teixeira SH, de Moraes CG, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012; 40:682-688
- 68- Park K, Shin J, Lee J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18:7
- 69- Domínguez RM, Fernández AL, Miqueli RM, Piloto DI, Fumero GF, Ferrer GMT. Beneficios del sistema Scheimpflug en glaucoma. *Rev Cub Oftal* 2012; 25 (1): 1-10

- 70- Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Brusina P. Baseline factors predicting the risk of conversion from ocular Hypertension to primary open-angle glaucoma during a 10-year follow-up. *Eye*. 2016; 30:784-795
- 71- Kitsos G, Gartzios C, Asproudis I, Bagli E. Central corneal thickness in subjects with glaucoma and in normal individuals (with or without pseudoexfoliation syndrome). *Clin Ophthalmol*. 2009; 3: 537-542
- 72- Hashemi H, Yekta A, Khodamoradi F, Aghamirsalim M, Asharlous A, Assadpour M, et al. Anterior chamber indices in a population-based Study using the Pentacam. *Int Ophthalmol* (Internet).2018 (citado 31 octubre 2018); pag: 1-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10792-018-1037-5>.
- 73- Kaushik S, Gyatsho J, Jain R, Pandav SS, Gupta A. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and central corneal thickness in patients with ocular Hypertension: an optical coherence tomography Study. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 884-890.
- 74- Cho JW, Sung, KR, Hong JT, Um TW, Kang SY, Kook MS. Detection of Glaucoma by Spectral Domain-scanning Laser Ophthalmoscopy/Optical Coherence Tomography (SD-SLO/OCT) and Time Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2011 20:15–20
- 75- Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(4):489-92.
- 76- Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Zanini M. The effect of scan diameter on retinal nerve fiber layer thickness measurement using stratus optic coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(7):901-905
- 77- Kaushik S, Pandav SS, Ichhpujani P, Gupta A. Fixed-diameter scan protocol preferable for retinal nerve fibre layer measurement by optical coherence tomography in all sizes of optic discs. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(7):895-900.
- 78- Mansoori T, Viswanath K, Balakrishna N. Correlation between peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2010; 19(9):604-608.

- 79- Mansoori T, Balakrishna N, Viswanath K. Influence of disc area on retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectraldomain optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(5):615-618.
- 80- Huang D, Chopra V, Lu AT, Tan O, Francis B, Varma R; Advanced Imaging for Glaucoma Study-AIGS Group. Does optic nerve head size variation affect circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography?. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(8):4990-4997.
- 81- Tekeli O, Savku E, Abdullayev A. Optic disc area in different types of glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(8):1134-1137.
- 82- Lu AT, Wang M, Varma R, Schumen JS, Greenfield DS, Smith SD, and Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Combining Nerve Layer to Optimize Glaucoma Diagnosis with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2008; 115(8): 1352-1357.
- 83- Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1334-1339
- 84- Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing Preperimetric Glaucoma with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2012; 119(11):2261-2269.
- 85- Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009; 116(7):1257-63.
- 86- Fortune B, Reynaud J, Wang L, Burgoyne CF. Does optic nerve head surface topography change prior to loss of retinal nerve fiber layer thickness: a test of the site of injury hypothesis in experimental glaucoma. *PLoS One*. 2013; 8(10):77831-77841.
- 87- Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA, Alencar LM, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1692-1699

- 88- Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR; Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2011;118(2):241-248
- 89- Kim NR, Kim JH, Kim CY, Jun I, Seong GJ, Lee ES. Comparison of the optic nerve imaging by time-domain optical coherence tomography and Fourier-domain optical coherence tomography in distinguishing normal eyes from those with glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(1):36-43
- 90- Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 13;54(5):3417-25
- 91- Sato S, Ukegawa K, Nitta E, Hirooka K. Influence of Disc Size on the Diagnostic Accuracy of Cirrus spectral-domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *J Ophthalmol* (Internet). 2018 (11 abril 2018); 2018:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925212/>
- 92- Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ. Effect of Race, Age, and Axial Length on Optic Nerve Head Parameters and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Cirrus HD-OCT. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(3): 312-318.
- 93- Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(Suppl 2): ii15–ii19
- 94- Zhang X, Loewen N, Tan O, Greenfield DS, Schuman JS, Varma R, et al. The Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Predicting Development of Glaucomatous Visual Field Conversion Using Baseline Fourier-Domain optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016; 163:29-37.
- 95- Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012; 119(6):1151-1158.
- 96- Wang M, Lu AT, Varma R, Schuman JS, Greenfield DS, Huang D; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Combining information from three anatomic regions in the

- diagnosis of glaucoma with time-domain optical coherence tomography. *Glaucoma*. 2014;23(3):129-135
- 97- Qiu K, Chen B, Yang J, Zheng C, Chen H, Zhang M, et al. Effect of optic disc-fovea distance on the normative classifications of macular inner retinal layers as assessed with OCT in healthy subjects. *Br J Ophthalmol*. 2018; 0:1-5.
- 98- Leal-Fonseca M, Rebolleda G, Oblanca N, Moreno-Montañes J, Muñoz-Negrete FJ. A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(2):321-330.
- 99- Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2017; 124: S57-S65.
- 100-Perez CI, Chansangpetch S, Thai A, Nguyen AH, Nguyen A, Mora M, et al. Normative Database and Color-code Agreement of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Ganglion Cell-inner Plexiform Layer Thickness in a Vietnamese Population. *J Glaucoma*. 2018; 27(8): 665-673
- 101-Insull E, Nicholas S, Ang GS, Poostchi A, Chan K, Wells A. Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(9):839-844.
- 102-Bandyopadhyay AK, Bhattacharya A, Dan AK, Banerjee B, Biswas I, Das SK, Bhaduri G. A Study on central corneal thickness and optic disc size in patients with primary open angle glaucoma. *J Indian Med Assoc*. 2011; 109(/):465-8.
- 103-Kourkoutas D, Georgopoulos G, Maragos A, Apostolakis I, Tsekouras G, Karanasiou IS, et al. New nonlinear multivariable model shows the relationship between central corneal thickness and HRTII topographic parameters in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3:313-323.
- 104-Wu RY, Zheng YF, Wong TY, Cheung CY, Loon SC, Chauhan BC, et al. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1320-1324

105-Hawker MJ, Edmunds MR, Vernon SA, Hillman JG, MacNab HK. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Eye*. 2009; 23(1):56-62.

ANEXOS

TABLAS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE PARA VALORAR EL EFECTO DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE LAS MEDIDAS

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	AREAANILLO	-13,088	3,447	14,413	1	,000	,000	,000	,002
	Constante	14,819	3,940	14,144	1	,000	2726606,137		
Paso 2	Edad calculada	,298	,131	5,200	1	,023	1,348	1,043	1,741
	AREAANILLO	-16,804	5,663	8,804	1	,003	,000	,000	,003
	Constante	1,725	5,190	,110	1	,740	5,612		

Las variables no están en la ecuación					
				Puntuación	gl
					Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada		10,463	1
		SEXO(1)		,961	1
		Estadísticos globales		10,494	2
Paso 2	Variables	SEXO(1)		1,051	1
		Estadísticos globales		1,051	1

Tabla 1a: variable área de borde de anillo.

Variables en la ecuación								
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)
								Inferior Superior
Paso 1	CDPROM	15,426	4,259	13,121	1	,000	5004432,618	1186,980 21099210939,472
	Constante	-9,254	2,597	12,693	1	,000	,000	
Paso 2	Edad calculada	,182	,067	7,458	1	,006	1,200	1,053 1,368
	CDPROM	17,151	5,333	10,344	1	,001	28085414,847	811,701 971774468553,274
	Constante	-21,167	6,200	11,655	1	,001	,000	

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	10,431	1	,001
		SEXO(1)	2,143	1	,143
	Estadísticos globales		12,766	2	,002
Paso 2	Variables	SEXO(1)	2,332	1	,127
	Estadísticos globales		2,332	1	,127

Tabla 2a: proporción copa/disco promedio

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CD	22,258	6,470	11,836	1	,001	4641634668	14443,65	1491642824
	VERTICAL						,786	4	443498,000
	Constante	-13,325	3,898	11,687	1	,001	,000		
Paso 2	Edad calculada	,166	,073	5,111	1	,024	1,181	1,022	1,363
	CD	20,427	6,377	10,261	1	,001	743444938,	2774,948	1991786162
	VERTICAL						066		
	Constante	-22,196	6,679	11,044	1	,001	,000		

Las variables no están en la ecuación				
			Puntuación	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	6,241	,012
		SEXO(1)	,525	,469
	Estadísticos globales		7,363	,025
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,743	,389
	Estadísticos globales		,743	,389

Tabla 3a: variable proporción copa/disco vertical

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	VOL COPA	7,602	2,228	11,645	1	,001	2001,424	25,423	157563,648
	Constante	-1,820	,552	10,856	1	,001	,162		
Paso 2	Edad calculada	,177	,057	9,527	1	,002	1,194	1,067	1,336
	VOL COPA	8,957	2,919	9,417	1	,002	7765,335	25,441	2370173,236
	Constante	-12,682	3,809	11,086	1	,001	,000		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	14,659	1	,000
		SEXO(1)	2,154	1	,142
		Estadísticos globales	16,217	2	,000
Paso 2	Variables	SEXO(1)	1,538	1	,215
		Estadísticos globales	1,538	1	,215

Tabla 4a: variable volumen de la copa

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	G.PROM	-,188	,045	17,733	1	,000	,829	,759	,904
	Constante	15,407	3,696	17,376	1	,000	4909758,532		
Paso 2	Edad calculada	,105	,051	4,260	1	,039	1,111	1,005	1,228
	G.PROM	-,177	,048	13,532	1	,000	,838	,762	,921
	Constante	8,439	4,730	3,184	1	,074	4624,516		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	4,856	1	,028
		SEXO(1)	,276	1	,599
		Estadísticos globales	5,072	2	,079
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,348	1	,555
		Estadísticos globales	,348	1	,555

Tabla 5a: variable grosor CFNRp promedio

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CUAD SUP	-,097	,024	15,723	1	,000	,907	,865	,952
	Constante	9,741	2,506	15,106	1	,000	17003,893		
Paso 2	Edad calculada	,119	,049	5,911	1	,015	1,126	1,023	1,240
	CUAD SUP	-,087	,025	11,677	1	,001	,917	,872	,964
	Constante	1,783	3,747	,226	1	,634	5,946		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	6,846	1	,009
		SEXO(1)	,013	1	,910
		Estadísticos globales	6,847	2	,033
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,022	1	,882
		Estadísticos globales	,022	1	,882

Tabla 6a: variable grosor CFNRp cuadrante superior

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	CUAD INF	-,101	,024	17,387	1	,000	,904	,862	,948
	Constante	10,606	2,638	16,165	1	,000	40360,988		
Paso 2	Edad calculada	,105	,053	3,894	1	,048	1,111	1,001	1,233
	CUAD INF	-,088	,024	13,348	1	,000	,916	,874	,960
	Constante	3,006	4,219	,508	1	,476	20,208		

Las variables no están en la ecuación					
				Puntuación	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada		4,675	,031
		SEXO(1)		,648	,421
		Estadísticos globales		4,821	,090
Paso 2	Variables	SEXO(1)		,307	,579
		Estadísticos globales		,307	,579

Tabla 7a: variable grosor CFNRp cuadrante inferior

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	SHTS	-,074	,018	16,640	1	,000	,929	,896	,962
	Constante	7,845	2,016	15,146	1	,000	2554,038		
Paso 2	Edad calculada	,131	,047	7,672	1	,006	1,140	1,039	1,251
	SHTS	-,074	,022	11,695	1	,001	,928	,890	,969
	Constante	,312	3,405	,008	1	,927	1,366		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	10,551	1	,001
		SEXO(1)	,622	1	,430
	Estadísticos globales		10,843	2	,004
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,034	1	,854
	Estadísticos globales		,034	1	,854

Tabla 8a: variable grosor CFNRp sector horario temporal superior

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superio r
Paso 1	SHTI	-,063	,015	17,153	1	,000	,939	,911	,967
	Constante	6,727	1,682	15,994	1	,000	834,370		
Paso 2	Edad calculada	,118	,045	6,825	1	,009	1,125	1,030	1,229
	SHTI	-,059	,016	13,153	1	,000	,943	,914	,973
	Constante	-,576	3,142	,034	1	,855	,562		

Las variables no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	8,780	1	,003
		SEXO(1)	,239	1	,625
		Estadísticos globales	8,950	2	,011
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,018	1	,893
		Estadísticos globales	,018	1	,893

Tabla 9a: variable grosor CFNRp sector horario temporal inferior

Variables en la ecuación								
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)
								Inferior Superior
Paso 1	G. PROM	-,294	,072	16,796	1	,000	,745	,648 ,858
	Constante	22,192	5,407	16,846	1	,000	4343996328,449	

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	3,530	1	,060
		SEXO(1)	,000	1	,986
		Estadísticos globales	3,530	2	,171

Tabla 10a: variable grosor promedio CGPI_m

Variables en la ecuación								
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)
								Inferior Superior
Paso 1	G.MÍNIM	-,290	,075	14,833	1	,000	,748	,646 ,867
	Constante	20,725	5,408	14,689	1	,000	1001556970,045	

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	2,950	1	,086
		SEXO(1)	,447	1	,504
		Estadísticos globales	3,409	2	,182

Tabla 11a: variable grosor mínimo CGPI_m

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	STS ECG	-,239	,062	14,784	1	,000	,788	,697	,890
	Constante	17,716	4,672	14,381	1	,000	49435995,974		
Paso 2	Edad calculada	,114	,050	5,116	1	,024	1,121	1,015	1,237
	STS ECG	-,211	,063	11,243	1	,001	,810	,716	,916
	Constante	8,923	5,414	2,717	1	,099	7503,986		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	5,862	1	,015
		SEXO(1)	,018	1	,894
		Estadísticos globales	5,955	2	,051
Paso 2	Variables	SEXO(1)	,200	1	,655
		Estadísticos globales	,200	1	,655

Tabla 12a: variable grosor sector temporal superior CGPIIm

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	STI ECG	-,250	,063	15,765	1	,000	,779	,688	,881
	Constante	18,624	4,734	15,473	1	,000	122510930,034		

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad calculada	2,812	1	,094
		SEXO(1)	,004	1	,947
		Estadísticos globales	2,840	2	,242

Tabla 13a: variable grosor sector temporal inferior CGPIIm

TABLAS DE COORDENADAS DE LAS CURVAS ROC DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS CUANTITATIVAS

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 – Especificidad
-,5800	1,000	1,000
,4500	1,000	,967
,4900	1,000	,933
,5600	1,000	,900
,6450	1,000	,833
,6950	1,000	,800
,7550	1,000	,767
,8000	1,000	,733
,8150	1,000	,667
,8250	1,000	,633
,8350	1,000	,567
,8500	1,000	,533
,8900	1,000	,500
,9300	1,000	,433
,9600	1,000	,400
,9850	1,000	,367
,9950	1,000	,333
1,0150	1,000	,300
1,0400	1,000	,233
1,0550	,968	,233
1,0650	,968	,200
1,0750	,935	,167
1,0850	,903	,167

1,1000	,871	,167
1,1200	,871	,133
1,1350	,839	,133
1,1600	,839	,100
1,1850	,806	,100
1,2000	,806	,067
1,2200	,774	,067
1,2350	,742	,067
1,2600	,710	,067
1,2850	,677	,067
1,2950	,645	,000
1,3050	,581	,000
1,3150	,548	,000
1,3350	,516	,000
1,3550	,452	,000
1,3800	,419	,000
1,4150	,387	,000
1,4350	,355	,000
1,4450	,323	,000
1,4600	,290	,000
1,4750	,258	,000
1,5150	,194	,000
1,5600	,161	,000
1,6150	,129	,000
1,6750	,097	,000
1,7600	,065	,000
1,8350	,032	,000
2,8400	,000	,000

Tabla 14a: coordenadas de la curva ROC
de la variable área del anillo

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000	1,000	1,000
,1100	1,000	,968
,1750	1,000	,935
,2300	1,000	,903
,2650	1,000	,871
,2850	1,000	,839
,3050	1,000	,806
,3200	1,000	,774
,3400	1,000	,742
,3550	1,000	,677
,3950	1,000	,613
,4450	1,000	,581
,4650	1,000	,548
,4850	1,000	,516
,5100	1,000	,484
,5250	1,000	,452
,5350	,967	,452
,5450	,933	,387
,5550	,867	,387
,5650	,867	,355
,5750	,833	,323
,5850	,767	,258
,5950	,733	,258
,6100	,700	,194
,6250	,700	,161
,6400	,633	,097

,6550	,600	,097
,6650	,600	,065
,6750	,600	,032
,6850	,567	,000
,7050	,533	,000
,7250	,500	,000
,7400	,467	,000
,7550	,433	,000
,7700	,367	,000
,7850	,300	,000
,7950	,267	,000
,8100	,233	,000
,8400	,100	,000
,8650	,067	,000
,8850	,033	,000
1,0000	,000	,000

Tabla 15a: coordenadas de la curva ROC de la variable proporción C/D promedio

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000	1,000	1,000
,0900	1,000	,968
,1300	1,000	,935
,1900	1,000	,903
,2700	1,000	,871
,3050	1,000	,839
,3200	1,000	,806
,3350	1,000	,710
,3600	1,000	,677
,3900	1,000	,645
,4100	1,000	,613
,4250	1,000	,581
,4450	1,000	,548
,4700	1,000	,516
,5000	,967	,484
,5250	,967	,419
,5350	,967	,387
,5450	,933	,323
,5550	,933	,290
,5650	,933	,258
,5750	,933	,226
,5850	,900	,161
,5950	,867	,097
,6100	,800	,097
,6250	,767	,097
,6350	,733	,065

,6450	,733	,032
,6600	,700	,032
,6750	,600	,000
,6850	,567	,000
,6950	,533	,000
,7100	,500	,000
,7250	,467	,000
,7500	,433	,000
,7750	,400	,000
,7900	,367	,000
,8150	,233	,000
,8350	,167	,000
,8450	,133	,000
,8550	,100	,000
,8700	,067	,000
,9000	,033	,000
1,0000	,000	,000

Tabla 16a: coordenadas de la curva ROC de la variable proporción C/D vertical

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,00000	1,000	1,000
,00150	1,000	,968
,00400	1,000	,903
,00750	1,000	,871
,01050	1,000	,839
,01800	1,000	,806
,03100	1,000	,742
,03800	1,000	,710
,04500	1,000	,645
,05400	1,000	,613
,06050	1,000	,581
,06700	1,000	,548
,07450	,967	,548
,08500	,967	,516
,09250	,933	,516
,11050	,933	,484
,12850	,900	,484
,13400	,867	,484
,14050	,867	,452
,14350	,867	,419
,14650	,867	,387
,15250	,867	,355
,15650	,833	,355
,16150	,833	,323
,17300	,800	,323
,18100	,767	,323

,18350	,700	,323
,18650	,667	,323
,19600	,667	,290
,21350	,633	,290
,23000	,633	,258
,24500	,600	,258
,25500	,600	,226
,25950	,600	,194
,26400	,600	,161
,27500	,567	,161
,30050	,567	,129
,32250	,533	,129
,33150	,500	,129
,33950	,500	,097
,35300	,467	,097
,37100	,433	,097
,38200	,433	,065
,38700	,433	,032
,39650	,400	,032
,40350	,367	,032
,43500	,367	,000
,48500	,333	,000
,51950	,300	,000
,56900	,267	,000
,62700	,233	,000
,67550	,200	,000
,77250	,167	,000
,85400	,133	,000
,87350	,100	,000

,89100	,067	,000
1,03450	,033	,000
2,17100	,000	,000

Tabla 17a: coordenadas de la curva ROC de la variable volumen de la copa

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
52,00	1,000	1,000
53,50	1,000	,967
56,00	1,000	,933
59,00	1,000	,900
61,00	1,000	,867
63,00	1,000	,800
64,50	1,000	,767
65,50	1,000	,733
66,50	1,000	,633
67,50	1,000	,533
69,00	1,000	,467
71,00	1,000	,400
72,50	1,000	,300
75,50	1,000	,200
79,00	1,000	,167
80,50	,968	,167
81,50	,935	,167
82,50	,903	,133
83,50	,839	,133

84,50	,742	,100
87,50	,677	,100
91,00	,613	,100
92,50	,548	,100
93,50	,484	,100
94,50	,452	,067
95,50	,387	,067
96,50	,387	,033
97,50	,290	,033
99,00	,226	,033
102,50	,194	,000
106,00	,129	,000
107,50	,032	,000
109,00	,000	,000

Tabla 18a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor promedio de CFNRp

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
58,00	1,000	1,000
60,00	1,000	,900
61,50	1,000	,867
62,50	1,000	,800
67,00	1,000	,733
72,00	1,000	,700
74,00	1,000	,667
75,50	1,000	,600

76,50	1,000	,567
79,00	1,000	,533
81,50	1,000	,500
82,50	1,000	,433
84,00	1,000	,400
85,50	1,000	,367
88,50	1,000	,333
92,00	1,000	,300
94,50	,968	,267
96,50	,968	,233
98,50	,935	,233
100,50	,871	,233
101,50	,806	,233
102,50	,774	,167
103,50	,710	,167
104,50	,710	,100
106,50	,677	,100
109,00	,613	,100
110,50	,581	,100
113,50	,548	,100
116,50	,484	,100
117,50	,419	,067
119,00	,387	,067
121,50	,387	,033
124,00	,323	,033
127,50	,258	,033
130,50	,226	,033
132,50	,194	,033
135,00	,161	,033

137,00	,129	,033
139,00	,097	,033
140,50	,065	,033
142,50	,032	,033
144,50	,000	,033
146,00	,000	,000

Tabla 19a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor cuadrante superior de CFNRp

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
55,00	1,000	1,000
56,50	1,000	,933
58,00	1,000	,900
59,50	1,000	,867
61,50	1,000	,833
64,00	1,000	,800
65,50	1,000	,733
67,00	1,000	,667
70,50	1,000	,633
73,50	1,000	,567
77,50	1,000	,533
81,50	1,000	,500
83,00	1,000	,467
84,50	1,000	,433
85,50	1,000	,400
88,50	1,000	,367

92,00	,968	,367
93,50	,968	,333
94,50	,968	,300
95,50	,968	,200
98,50	,968	,167
101,50	,935	,167
103,50	,935	,133
106,50	,903	,133
109,00	,839	,133
110,50	,806	,133
112,00	,774	,133
114,00	,742	,133
115,50	,710	,133
117,50	,677	,133
119,50	,645	,133
120,50	,581	,133
121,50	,581	,100
123,00	,516	,067
124,50	,452	,067
125,50	,419	,067
126,50	,323	,067
128,50	,290	,067
130,50	,290	,033
131,50	,194	,033
133,50	,161	,033
137,50	,161	,000
140,50	,129	,000
142,50	,097	,000
145,00	,065	,000

147,00	,000	,000
--------	------	------

Tabla 20a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor cuadrante inferior de CFNRp

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
40,00	1,000	1,000
44,00	1,000	,967
47,50	1,000	,933
49,00	1,000	,900
52,50	1,000	,867
55,50	1,000	,833
59,00	1,000	,800
62,50	1,000	,767
63,50	1,000	,733
65,00	1,000	,700
66,50	1,000	,667
68,00	1,000	,633
70,00	1,000	,600
72,50	1,000	,567
77,00	1,000	,533
80,50	1,000	,500
82,00	1,000	,467
84,00	1,000	,433
86,50	1,000	,400
89,50	,968	,400
92,50	,968	,367

94,50	,935	,333
95,50	,935	,300
97,50	,903	,267
102,00	,871	,267
107,00	,806	,267
109,50	,774	,267
111,50	,742	,267
113,50	,710	,233
114,50	,710	,200
116,50	,677	,200
119,00	,645	,167
120,50	,613	,133
122,00	,613	,067
123,50	,581	,033
126,00	,548	,033
128,50	,452	,033
130,00	,387	,033
131,50	,323	,000
133,50	,290	,000
135,50	,258	,000
136,50	,226	,000
137,50	,194	,000
141,00	,161	,000
144,50	,129	,000
146,50	,097	,000
149,00	,065	,000
158,00	,032	,000
167,00	,000	,000

Tabla 21a: coordenadas de la curva ROC de
la variable grosor sector horario temporal
superior de CFNRp

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
47,00	1,000	1,000
48,50	1,000	,967
50,00	1,000	,933
54,50	1,000	,900
59,00	1,000	,867
60,50	1,000	,800
62,50	1,000	,767
65,00	1,000	,700
68,50	1,000	,633
72,00	1,000	,600
73,50	1,000	,567
75,00	1,000	,533
77,00	1,000	,500
80,50	1,000	,433
85,00	1,000	,400
87,50	,968	,400
90,50	,968	,367
94,00	,968	,333
95,50	,935	,333
97,00	,935	,267
98,50	,903	,267
100,50	,871	,267
104,00	,806	,267
106,50	,806	,233
109,00	,774	,233
112,00	,774	,200

113,50	,742	,200
114,50	,710	,200
117,00	,677	,167
120,00	,645	,167
121,50	,645	,133
123,00	,613	,133
124,50	,613	,100
125,50	,581	,100
126,50	,581	,067
127,50	,548	,067
129,50	,484	,067
131,50	,452	,067
133,00	,419	,067
135,00	,387	,067
136,50	,323	,067
138,50	,290	,067
141,00	,290	,033
145,00	,290	,000
149,00	,258	,000
151,50	,226	,000
155,00	,161	,000
158,50	,097	,000
162,50	,065	,000
170,50	,032	,000
177,00	,000	,000

Tabla 22a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector horario temporal inferior de CFNRp

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
46,00	1,000	1,000
49,50	1,000	,967
52,50	1,000	,933
57,50	1,000	,900
62,50	1,000	,867
63,50	1,000	,833
64,50	1,000	,767
66,00	1,000	,700
67,50	1,000	,667
68,50	1,000	,633
69,50	1,000	,500
70,50	1,000	,400
72,00	,933	,267
73,50	,833	,200
74,50	,833	,167
75,50	,833	,133
76,50	,833	,100
77,50	,767	,100
79,00	,700	,067
80,50	,667	,067
81,50	,533	,067
82,50	,433	,067
83,50	,400	,067
84,50	,300	,033
86,00	,300	,000
87,50	,233	,000

88,50	,167	,000
89,50	,100	,000
92,00	,033	,000
95,00	,000	,000

Tabla 23a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor promedio ACGm

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
39,00	1,000	1,000
42,00	1,000	,967
45,00	1,000	,933
48,00	1,000	,867
50,50	1,000	,800
52,00	1,000	,767
54,00	1,000	,700
55,50	1,000	,667
56,50	1,000	,633
57,50	1,000	,600
58,50	1,000	,567
59,50	1,000	,533
61,00	1,000	,500
63,00	1,000	,467
64,50	1,000	,367
65,50	1,000	,300

67,00	1,000	,200
69,00	1,000	,133
70,50	,967	,067
71,50	,933	,067
72,50	,833	,067
74,50	,767	,067
76,50	,733	,067
79,00	,667	,067
81,50	,500	,067
82,50	,300	,033
83,50	,267	,033
84,50	,233	,033
85,50	,200	,000
86,50	,167	,000
87,50	,133	,000
88,50	,100	,000
90,00	,033	,000
92,00	,000	,000

Tabla 24a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
44,00	1,000	1,000
47,00	1,000	,967
51,00	1,000	,933
53,50	1,000	,867

55,00	1,000	,833
57,00	1,000	,800
59,00	1,000	,733
60,50	1,000	,667
63,00	1,000	,600
65,50	1,000	,567
66,50	1,000	,533
67,50	1,000	,467
68,50	1,000	,400
69,50	,968	,400
70,50	,968	,367
71,50	,968	,333
72,50	,871	,267
74,00	,806	,233
75,50	,742	,200
76,50	,742	,133
77,50	,742	,067
78,50	,677	,067
79,50	,548	,067
80,50	,516	,067
82,00	,355	,067
83,50	,323	,067
84,50	,290	,033
85,50	,290	,000
86,50	,226	,000
87,50	,161	,000
88,50	,097	,000
90,00	,032	,000
92,00	,000	,000

Tabla 25a: coordenadas de la curva ROC de
la variable grosor sector temporal superior
ACGm

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
43,00	1,000	1,000
45,00	1,000	,967
48,50	1,000	,933
53,00	1,000	,900
55,50	1,000	,867
56,50	1,000	,833
58,50	1,000	,733
60,50	1,000	,667
61,50	1,000	,633
63,50	1,000	,567
65,50	1,000	,533
66,50	1,000	,467
67,50	1,000	,433
68,50	1,000	,400
69,50	1,000	,333
70,50	1,000	,300
71,50	,935	,267
72,50	,903	,267
73,50	,839	,200
74,50	,806	,133
75,50	,806	,100
76,50	,774	,100
77,50	,742	,100
79,00	,742	,067
80,50	,613	,067
81,50	,548	,067

83,00	,419	,067
84,50	,355	,067
85,50	,323	,033
86,50	,323	,000
87,50	,258	,000
88,50	,194	,000
89,50	,129	,000
90,50	,097	,000
93,50	,032	,000
97,00	,000	,000

Tabla 26a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior
ACGm

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee.

Todas las pruebas se le realizarán en una única visita, serán las habituales y sin más riesgos añadidos que en una consulta rutinaria de Oftalmología.

La decisión de participar en el estudio es totalmente voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo si no desea realizarse alguna de las pruebas. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento.

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

Yo: (Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del investigador)

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha



Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 28/03/2019 ha evaluado la propuesta de MS de D/Dña.: Manuela España Contreras, referido al Proyecto de Investigación: "Correlación del espesor corneal medido por PENTACAM con valores morfométricos de la papila medidos por SD-OCT".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|---|---|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias) | Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | Dr. José M. Trigo Pérez (UGC Oncología) |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición) | Dra. M ^a Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia) |
| Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología) | Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio) |
| Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegia) | |
| Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría) | |
| Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria) | |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia) | |
| Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego) | |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dra. M ^a Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia) | |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología) | |
| D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado) | |
| Dra. M ^a Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia) | |
| Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica) | |
| Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito) | |

Lo que firmo en Málaga, a 10 de abril de 2019

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

FIGURAS

Figura 1: página web del Risk Calculator y ejemplo del cálculo de riesgo de desarrollar glaucoma en un paciente con HTO.

Figura 2: las imágenes A, B y C muestran papilas de ojos sin glaucoma. Las imágenes D, E y F muestran papilas de ojos con glaucoma.

Figura 3: tomógrafo SD-OCT Cirrus

Figura 4: código de colores para la distribución de los valores normales.

Figura 5: Ejemplo de artefacto por cuerpo flotante prepapilar en la OCT.

Figura 6: fallo en algoritmo de segmentación por la presencia de drusas maculares

Figura 7: Pentacam

Figura 8: imágenes del fondo de ojo mostrando herramientas de alineación de mácula y papila

Figura 9: ejemplo de paquimetría Pentacam.

Figura 10: ejemplo de análisis de CNO y CFNRp con SD-OCT-Cirrus en control sano

Figura 11: ejemplo de análisis de CNO y CFNRp con SD-OCT-Cirrus en paciente con glaucoma ojo derecho (caso)

Figura 12: ejemplo de análisis de análisis de células ganglionares macular (ACGm) con SD-OCT-Cirrus en control sano.

Figura 13: ejemplo de análisis de análisis de células ganglionares macular (ACGm) con SD-OCT-Cirrus en paciente con glaucoma ojo derecho (caso)

Figura 14: curva ROC variable área de borde de anillo

Figura 15: curva ROC variable área de borde de anillo cualitativa

Figura 16: curva ROC de la variable proporción copa/disco promedio

Figura 17: curva ROC de la variable proporción copa/disco promedio cualitativo

Figura 18: curva ROC de la variable proporción copa/disco vertical

Figura 19: curva ROC de la variable proporción copa/disco vertical cualitativa

Figura 20: curva ROC de la variable volumen de copa

Figura 21: curva ROC de la variable volumen de copa cualitativa

Figura 22: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp promedio

Figura 23: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp promedio cualitativa

Figura 24: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante superior

Figura 25: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante superior cualitativa

Figura 26: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante inferior

Figura 27: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp cuadrante inferior cualitativa

Figura 28: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal superior

Figura 29: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal superior cualitativa

Figura 30: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal inferior

Figura 31: curva ROC de la variable grosor de la CFNRp sector horario temporal inferior cualitativa

Figura 32: curva ROC de la variable grosor promedio ACGm

Figura 33: curva ROC de la variable grosor promedio ACGm cualitativa

Figura 34: curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm

Figura 35: curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm cualitativa

Figura 36: curva ROC de la variable grosor sector temporal superior ACGm

Figura 37: curva ROC de la variable grosor sector temporal superior ACGm cualitativa

Figura 38: curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior del ACGm

Figura 39: curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior del ACGm cualitativa

TABLAS

Tabla 1: distribución global de lateralidad

Tabla 2: distribución de lateralidad por grupos de casos y controles

Tabla 3: distribución global de sexo

Tabla 4: distribución de sexo por grupos de casos y controles

Tabla 5: Resumen de las variables cuantitativas con media \pm desviación estándar y mediana

Tabla 6: Resumen de procesamiento de casos para las variables de CNO.

Tabla 7: Área del anillo cualitativo

Tabla 8: proporción copa/disco promedio cualitativo

Tabla 9: proporción copa/disco vertical cualitativo

Tabla 10: volumen de la copa cualitativo

Tabla 11: grosor CFNRp promedio cualitativo

Tabla 12: grosor CFNRp cuadrante superior cualitativo

Tabla 13: grosor CFNRp cuadrante inferior cualitativo

Tabla 14: grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI) cualitativo

Tabla 15: grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI) cualitativo

Tabla 16: grosor promedio del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

Tabla 17: grosor mínimo del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

Tabla 18: grosor del sector temporal superior del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

Tabla 19: grosor del sector temporal inferior del análisis de células ganglionares macular (ACGm) cualitativo

Tabla 20: Prueba T. Estadísticas de grupo

Tabla 21: prueba T para la igualdad de medias, variables cuantitativas

Tabla 22: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa área del anillo

Tabla 23: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa proporción copa/disco promedio

Tabla 24: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa proporción copa/disco vertical

Tabla 25: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa volumen de la copa

Tabla 26: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor promedio CFNRp

Tabla 27: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosos CFNRp cuadrante superior

Tabla 28: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp cuadrante inferior

Tabla 29: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI)

Tabla 30: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor CFNRp sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI)

Tabla 31: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor promedio del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

Tabla 32: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor mínimo del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

Tabla 33: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor del sector temporal superior del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

Tabla 34: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa grosor del sector temporal inferior del análisis de células ganglionares macular (ACGm)

Tabla 35: porcentajes y prueba chi-cuadrado de la variable cualitativa sexo

Tabla 36: Área bajo la curva ROC (AUROC) de las distintas variables

Tabla 37: mejores puntos de corte de las distintas variable cuantitativas tomográficas, con su sensibilidad-especificidad respectiva

Tabla 38: correlación de Pearson entre distintas variables corneales Pentacam y el área de disco, medido por SD-OCT Cirrus

Tabla 39: correlaciones grosor corneal central (GCC) ápex, con los mejores parámetros de disco, CFNRp y ACGm

Tabla 40: correlaciones mejor parámetro corneal, volumen corneal, con los mejores parámetros de disco (área del anillo), de CFNRp (grosor promedio), del ACGm (grosor mínimo)

Tabla 41: correlación área de disco con el grosor de la capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar (CFNRp) promedio, total de sujetos estudiados

Tabla 42: correlación área de disco con el grosor de la capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar (CFNRp) promedio, en sujetos sanos (controles)

Tabla 43: correlación área de disco con el grosor de la capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar (CFNRp) promedio, en pacientes con glaucoma (casos)

Tabla 44: correlación de Pearson entre área de disco y resto de variables tomográficas de la CNO

Tabla 45: correlaciones área de anillo y su variable cualitativa

Tabla 46: correlaciones proporción copa/disco promedio y su variable cualitativa

Tabla 47: correlaciones proporción copa/disco vertical y su variable cualitativa

Tabla 48: correlaciones volumen de la copa y su variable cualitativa

Tabla 49: correlaciones grosor CFNRp y su variable cualitativa

Tabla 50: correlaciones grosor cuadrante superior CFNRp y su variable cualitativa

Tabla 51: correlaciones grosor cuadrante inferior CFNRp y su variable cualitativa

Tabla 52: correlaciones grosor sector horario temporal superior (11 en OD, 1 en OI) de la CFNRp y su variable cualitativa

Tabla 53: correlaciones grosor sector horario temporal inferior (7 en OD, 5 en OI) de la CFNRp y su variable cualitativa

Tabla 54: correlaciones grosor promedio ACGm (capas de células ganglionares y plexiforme interna, en área macular) y su variable cualitativa

Tabla 55: correlaciones grosor mínimo ACGm (capas de células ganglionares y plexiforme interna, en área macular) y su variable cualitativa

Tabla 56: correlaciones grosor sector temporal superior del ACGm (capas de células ganglionares y plexiforme interna, en área macular) y su variable cualitativa

Tabla 57: correlaciones grosor sector temporal inferior del ACGm (capas de células ganglionares y plexiforme interna, en área macular) y su variable cualitativa

Tabla 58: análisis de regresión logística de las variables de CNO (cabeza de nervio óptico) obtenidas con SD-OCT Cirrus

Tabla 59: análisis de regresión logística de las variables de CFNRp (capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar) obtenidas con SD-OCT Cirrus

Tabla 60: análisis de regresión logística de las variables de ACGm (análisis de células ganglionares macular) obtenidas con SD-OCT Cirrus

Tabla 61: análisis de regresión logística multivariante de las mejores variables de OCT de cada grupo, junto con las variables edad y sexo

Tabla 1a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable área del anillo

Tabla 2a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable proporción copa/disco promedio

Tabla 3a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable proporción copa/disco vertical

Tabla 4a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable volumen de la copa

Tabla 5a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor CFNRp promedio

Tabla 6a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor CFNRp cuadrante superior

Tabla 7a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor CFNRp cuadrante inferior

Tabla 8a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor CFNRp sector horario temporal superior

Tabla 9a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor CFNRp sector horario temporal inferior

Tabla 10a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor promedio CGPIm

Tabla 11a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor mínimo CGPIm

Tabla 12a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor sector temporal superior CGPIm

Tabla 13a: análisis de regresión logística multivariante para valorar el efecto de la edad y el sexo sobre la variable grosor sector temporal inferior CGPIm

Tabla 14a: coordenadas de la curva ROC de la variable área del anillo

Tabla 15a: coordenadas de la curva ROC de la variable proporción copa/disco promedio

Tabla 16a: coordenadas de la curva ROC de la variable proporción copa/disco vertical

Tabla 17a: coordenadas de la curva ROC de la variable volumen de la copa

Tabla 18a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor promedio de CFNRp

Tabla 19a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor cuadrante superior de CFNRp

Tabla 20a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor cuadrante inferior de CFNRp

Tabla 21a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector horario temporal superior de CFNRp

Tabla 22a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector horario temporal inferior de CFNRp

Tabla 23a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor promedio ACGm

Tabla 24a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor mínimo ACGm

Tabla 25a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector temporal superior ACGm

Tabla 26a: coordenadas de la curva ROC de la variable grosor sector temporal inferior ACGm

ABREVIATURAS

ACG: análisis de células ganglionares

ACGm: análisis de células ganglionares macular

AIGS: Advanced Imaging for Glaucoma Study

AUROC: Area under receiver operating curves (área bajo la curva ROC)

BES: Barbados Eye Study

BMO: apertura de la membrana de Bruch

CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas

CFNRp: capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar

CGR: células ganglionares retinianas

CGPIIm: complejo células ganglionares-plexiforme interna

CNO: cabeza de nervio óptico

CSLO: confocal scanning laser ophthalmoscopy (oftalmoscopia de barrido láser confocal)

C/D: proporción copa/disco

CV: campo visual

DIGS: Diagnostic Innovations in Glaucoma Study

dB: decibelios

DM: desviación media del campo visual Humphrey

DS: desviación estándar

EGPS: European Glaucoma Prevention Study

EGS: European Glaucoma Society (Sociedad Europea de Glaucoma)

EMGTS: Early Manifest Glaucoma Treatment Study

GCA: grosor corneal en el ápex

GCC: grosor corneal central

GCMF: grosor corneal más fino

GCP: grosor corneal centro pupilar

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

HRT: Heidelberg Retina Tomograph

HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga

HTO: hipertensión ocular

IC: 95% de intervalo de confianza

LALES: Los Angeles Latino Eye Study

MLI: membrana limitante interna

MRW: ancho mínimo del anillo neurosensorial

OCT: optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study

ORA: Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments)

PIO: presión intraocular

PSD: desviación estándar patrón

ROC: receiver operating curves

SAP: perimetría automatizada estándar

SD: desviación estándar

SD-OCT: OCT de dominio espectral

SITA: Swedish Interactive Threshold Algorithm. Una de las prueba de umbral del campímetro Humphrey, de uso común.

SLP: scanning laser polarimetry (polarimetría de barrido láser)

TD-OCT: OCT de dominio de tiempo

TAG: tonometría de aplanación de Goldmann

ABREVIATURAS EN INGLES

CCT: central corneal thickness

CDR: cup to disc ratio

CI: confidence interval

DA: disc area

GCA: ganglion cells analysis

IOP: intraocular presion

OH: ocular hipertension

ONH: optic nerve head

POAG: primary open angle glaucoma

RA: rim area

RNFL: retinal nerve fiber layer

